David Klemperer
unter Mitarbeit von Joseph Kuhn und Bernt-Peter Robra

Corona verstehen – evidenzbasiert

SARS-CoV-2-Epidemie und Coronavirus-19-Erkrankung.

Ergänzung zum Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften, 4. Auflage 2020.

Living eBook Version 40.0, Stand 29.11.2021

© David Klemperer 2021

neue (zusätzliche) URL: www.corona-verstehen.de

Änderungen in Version 40.0 vom 29.11.2021 zu 39.0 vom 22.11.21 sind gelb markiert

wöchentliche Aktualisierung zahlreicher Daten

1.2 Coronaviren

1.2.5 Omicron-Variante

3.3.4 mRNA-Impfstoffe von Moderna

3.3.5 Impfreaktionen und Impfkomplikationen von mRNA- Impfstoffen

4 Pharmakologische Interventionen: Medikamente: mehrere Aktualisierungen, insbes.

4.4. Rekonvaleszentenplasma

4.9 Ivermectin aktualisiert

in Vorbereitung:

Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2021;375:e068302.

Meslé MM, Brown J, Mook P, Hagan J, Pastore R, Bundle N, et al. Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021. Eurosurveillance. 2021;26(47):2101021.

Abschnitt Impfbereitschaft / Impfgegnerschaft/ Impfpflicht

© David Klemperer 2021

Vorbemerkung

Mein Lehrbuch „Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften“ ist am 23.3.2020 in der 4. Auflage erschienen, also zu einem Zeitpunkt, als das Corona-Thema gerade hochaktuell geworden war, jedoch nicht mehr ins Buch eingearbeitet werden konnte. Wegen der Bedeutung des Themas hatte ich mich entschlossen, ein eigenes Kapitel zur SARS-CoV-2-Pandemie zu schreiben. Mittlerweile ist aus dem Zusatzkapitel ein eigenes Buch im PDF-Format mit fortlaufender Aktualisierung geworden. Mein Ziel ist es – wie auch bei meinem Lehrbuch –, neugierigen Personen ohne Vorkenntnisse ein Thema auf wissenschaftlicher Grundlage verständlich zu machen. Die Überschrift „Corona verstehen“ sollte richtig verstanden werden: Zum Verständnis zählt nicht nur das, was wir wissen, sondern auch das, was wir nicht wissen. Corona führt uns deutlich und exemplarisch vor Augen, wie wissenschaftlich begründetes Wissen gewonnen und vermehrt wird: Schritt für Schritt, Studie für Studie. Es bleibt dabei stets Spielraum für unterschiedliche Bewertungen der Ergebnisse. Die durchgehende Referenzierung (Angabe von Quellen) soll zur vertieften Befassung mit der Materie und zur eigenen Meinungsbildung ermuntern.

Die staatlichen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie zielen auf die ganze Bevölkerung oder auf Bevölkerungsuntergruppen, sind also Public-Health-Maßnahmen. Die Politiker*innen, die diese Maßnahmen anzuordnen haben, lassen sich wissenschaftlich beraten, in erster Linie durch das Robert Koch-Institut. Deutlich wurde aber, wie wichtig es ist, dass die Bevölkerung die Maßnahmen nachvollziehen kann oder ihnen auf sachlicher Grundlage, also anhand von Fakten widersprechen kann. Zu dieser Dialogfähigkeit soll dieses Kapitel beitragen. Dabei geht es um Grundbegriffe, die sich bis auf weiteres nicht wandeln werden, um aktuelle und häufig vorläufige Studienergebnisse und um Daten zur COVID-Situation, die sich fortlaufend verändern. Vieles im Folgenden ist als Momentaufnahme zu verstehen. Das Kapitel wird daher in Abständen aktualisiert.

Es wird mir nicht gelungen sein, inhaltliche und formale Fehler ganz zu vermeiden. Für entsprechende Hinweise bin ich dankbar: david.klemperer@oth-regensburg.de

© David Klemperer 2021

Inhalt

Vorbemerkung 3

Einleitung 8

1 Virus und Krankheit 9

1.1 Viren basics 9

1.2 Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten 10

1.2.2 Selektionsdruck und Escape-Varianten 13

1.2.3 Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung 14

1.2.4 Deltavariante 15

1.2.5 Weitere Varianten 16

1.3 Phasen der Infektion 18

1.4 Immunantwort und Immunität 20

1.5 Labordiagnostik der SARS-CoV-2-Infektion 23

1.5.1 Teststrategie ungezielt vs. gezielt 24

1.5.2 Testverfahren 26

1.6 Coronavirus-Krankheit-2019 33

1.6.1 Zusammenfassung 33

1.6.2 Erwachsene 33

1.6.3 Kinder und Jugendliche 35

1.6.4 Post-COVID-Syndrom 40

1.6.5 Schwangerschaft 42

1.6.6 COVID-19 und sozioökonomischer Status 44

2 Nichtpharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz 48

2.1 Nachverfolgung und Absonderung 48

2.1.1 Testen 48

2.1.2 Kontaktpersonennachverfolgung (contact tracing) 48

2.1.3 Absonderung 49

2.2 Abstandsregel, Kontaktbeschränkungen, Mund-Nase-Schutz 50

2.2.1 Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen 51

2.2.2 Mund-Nase-Schutz 52

2.2.3 Lüften und Luftreinigung zur Reduktion der Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen 60

2.2.4 Kontaktbeschränkungen 61

© David Klemperer 2021

2.3 Evidenz zur Wirksamkeit der Schutzmaßnahmen ... 62

2.4 Befolgung der Schutzmaßnahmen ... 62

2.5 Apps ... 64
2.5.1 Corona-Warn-App ... 64
2.5.2 Luca App ... 65
2.5.3 SafeVac 2.0 ... 66
2.5.4 CovPass ... 66

2.6 Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen ... 66
2.6.1 Wirtschaftliche Folgen ... 68
2.6.2 Psychosoziale Folgen ... 73
2.6.3 Soziale Ungleichheiten ... 81
2.6.4 Psychische Belastungen und Suizide ... 82
2.6.5 Abhängigkeitserkrankungen ... 83
2.6.6 Kriminalität ... 84
2.6.7 Autonomie von Frauen ... 85
2.6.8 Menschenrechtslage ... 85

3 Pharmakologische Interventionen: Impfung ... 86

3.1 Impfstoffarten ... 86
3.1.1 Konventionelle Impfstoffe ... 86
3.1.2 Genetische Impfstoffe ... 87

3.2 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen ... 88
3.2.1 Wirksamkeit und Effektivität von Impfstoffen ... 89
3.2.2 Sicherheit von Impfstoffen ... 90
3.2.3 Impfnebenwirkungen und Impfschäden ... 92
3.2.4 Zulassungsbehörden ... 94

3.3 COVID-19-Impfstoffe ... 95
3.3.1 Zulassung von COVID-19-Impfstoffen ... 95
3.3.2 Förderung der Impfstoffentwicklung ... 98
3.3.3 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe ... 99
3.3.4 mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna ... 100
3.3.5 Impfreaktionen und Impfkomplikationen von mRNA- Impfstoffen ... 107
3.3.6 Vektorimpfstoffe von AstraZeneca und Johnson & Johnson ... 108
3.3.7 Impfreaktionen und Impfkomplikationen der zugelassenen Vektorimpfstoffe ... 110

3.4 COVID-19-Impfstoffe (noch) ohne Zulassung in der EU ... 112
3.4.1 Novavax (Subunit) ... 112
3.4.2 Vektor: Gamaleja-Institut, Moskau ... 113

© David Klemperer 2021

3.4.3 Inaktivierte Impfstoffe: BBIBP-CorV, CoronaVac, VLA2001 ... 114
3.4.4 mRNA: CureVac ... 115
3.4.5 DNA-Impfstoffe: Zydus Cadila und INOVIO ... 115

3.5 Impfung von Schwangeren, Kindern, Älteren und Immungeschwächten ... 116
3.5.1 Schwangere und Stillende ... 116
3.5.2 Kinder ... 117

3.6 Immunität, Impfdurchbruch, Auffrischimpfung, Immundefizienz ... 118
3.6.1 Nachlassen der Impfeffektivität ... 118
3.6.2 Impfdurchbruch ... 121
3.6.3 Auffrischimpfung ... 124
3.6.4 Immundefizienz ... 125

3.7 Interessenkonflikte bei der Entwicklung und Vermarktung von Impfstoffen ... 126

3.8 Impfbereitschaft, Impfgegnerschaft, Impfpflicht ... 128

3.9 Kritik an Impfstoffstudien ... 128

3.10 Verteilung der Impfstoffdosen ... 130

4 Pharmakologische Interventionen: Medikamente ... 131

4.1 Antikoagulation (Blutverdünnung) ... 131

4.2 Kortikoide ... 131

4.3 Januskinase-Hemmer ... 131

4.4 Rekonvaleszentenplasma ... 132

4.5 Monoklonale Antikörper ... 132

4.6 Nucleosidanaloga ... 132
4.6.1 Remdesivir ... 132
4.6.2 Molnupiravir ... 133

4.7 Paxlovid© ... 134

4.8 Hydroxychloroquin ... 134

4.9 Ivermectin ... 135

4.10 Chlorbleiche ... 136

5 Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern ... 137

5.1 Definitionen ... 137

5.2 Monitoring und Berichterstattung ... 138
5.2.2 Robert Koch-Institut ... 139

© David Klemperer 2021

5.2.3 Statistisches Bundesamt ... 142
5.3 Gesamtschwere einer Pandemie ... 142
5.3.2 Reproduktionszahl ... 143
5.3.3 Herdenimmunität ... 144
5.3.4 Infektionssterblichkeitsrate und Fallsterblichkeitsrate ... 146
5.3.5 Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre ... 148
5.3.6 COVID-19 und saisonale Influenza ... 155

6 Strategien und Maßnahmen bei einer Pandemie ... 156

6.1 Strategien ... 156
6.2 Pandemiepläne für Deutschland ... 158
6.3 Gesetzliche Grundlagen ... 160
6.4 Einschränkung von Grundrechten ... 163
6.5 Verlauf der Epidemie in Deutschland ... 165
6.6 Auswirkungen auf die gesundheitliche Versorgung ... 168
6.6.1 Stationäre und ambulante Versorgung ... 168
6.6.2 Rehabilitation ... 171
6.7 Erfolgreiche Strategien in Asien und Ozeanien ... 171

7 Wissenschaftlich begründetes Wissen und Kontroversen zur SARS-CoV-2-Pandemie ... 173

7.1 Evidenzbasierte Medizin ... 173
7.2 Evidenzbasierte Public Health ... 173
7.3 Ausgewählte Studienformen ... 174
7.4 Leitideen von Wissenschaftlichkeit und Querdenkertum ... 179
7.5 Berichterstattung in den Nachrichtenmedien ... 185
7.6 Vertrauenswürdige Informationsquellen zu COVID-19 ... 189

8 Literatur ... 193

Versionsgeschichte ... 206

Danksagung ... 207

© David Klemperer 2021

Einleitung

Übertragbare Krankheiten betreffen definitionsgemäß mehr als eine Person. Die Beschreibung ihrer Ausbreitung in einer Bevölkerung und die Analyse ihrer Ursachen sind Aufgaben der Epidemiologie. Maßnahmen zur Minderung der Ausbreitung von (Infektions-)Krankheiten sind Public Health-Interventionen – das bedeutet, dass sich die Maßnahmen auf Gruppen innerhalb der Bevölkerung oder ganze Bevölkerungen beziehen. Die Corona-Pandemie hat daher Epidemiologie und Public Health mit Recht Aufmerksamkeit beschert. Einige Grundbegriffe der Epidemiologie und von Public Health zählen mittlerweile zur Allgemeinbildung.

Seit im Dezember 2019 erstmalig in Wuhan/China das Coronavirus-Typ SARS-CoV-2 nachgewiesen wurde, wird das Leben weltweit von der Dynamik der Ausbreitung dieses Virus und den Public-Health-Maßnahmen zu seiner Eindämmung bestimmt.

Das vorliegende living eBook soll Grundwissen zum Virus, zur Pandemie, ihrer Dynamik und ihren gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Folgen vermitteln. Es soll helfen, die Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie wie auch ihre Verhältnismäßigkeit einordnen zu können.

Dabei gehen wir – David Klemperer, Joseph Kuhn und Bernt-Peter Robra – methodisch folgendermaßen vor:

Grundlage der Darstellung sind Studien, daher der Begriff „evidenzbasiert“ im Titel des Buches. Jeder von uns sucht fortlaufend nach relevanten Studien. Wichtige Quellen sind renommierte medizinischen Fachzeitschriften, Reviews, Leitlinien und behördliche Informationen. Wir gehen Anregungen aus Tagespresse und Blogs nach. Die Ergebnisse tauschen wir aus.

DK schreibt und überarbeitet den Text auf Grundlage der Studien. JK und BPR kommentieren die Überarbeitungen und machen Vorschläge für neu aufzunehmende Themen.

Aktualisierte Versionen veröffentliche ich derzeit – Herbst 2021 – in etwa wöchentlichen Abständen.

© David Klemperer 2021

1 Virus und Krankheit

1.1 Viren basics

Viren sind biologische Strukturen, die weder über zelluläre Strukturen noch über einen eigenen Stoffwechsel verfügen – es handelt sich letztlich um Gene, die in Proteinhüllen verpackt sind. Ihre genetische Information enthalten sie entweder als DNA oder als RNA. Die biologischen Eigenschaften eines Virus werden über die Reihenfolge der Nukleotide in einem DNA- bzw. RNA-Molekül bestimmt. Der PCR-Test (s. S. 27) identifiziert Viren anhand ihrer jeweils spezifischen genetischen Sequenz.

Zu ihrer Vermehrung sind Viren auf Wirtszellen angewiesen, daher werden sie als obligate intrazelluläre Parasiten bezeichnet. Die Virusvermehrung erfolgt in mehreren Schritten. Die Virusvermehrung wird auch als Replikation (Bildung von Kopien) bezeichnet.

Wichtige Schritte in der Virusreplikation sind

- das Andocken (attachment) des Virus an die Membran der Wirtszelle
- das Eindringen des Virus in die Wirtszelle
- die Freisetzung des Virusgenoms (uncoating) ins Zytoplasma der Wirtszelle
- die Synthese von Proteinen an den Ribosomen im Zellplasma (Translation)
- der Zusammenbau der Viruspartikel zu einem Virus (assembly)
- der Austritt der Viren aus der Zelle.

Grundlage der Virusreplikation sind somit Strukturen und Funktionen von Zellen, die das Virus zu seinem Vorteil nutzt.

Vertiefung

Tobler et al. 2016

Die Größe von Viren liegt zwischen 20 Nanometern und mehreren Hundert Nanometern (Campbell 2015, S. 506 f.).

Die Anzahl der verschiedenen Virusarten wird auf 1,8 Mio. geschätzt. An der weltweit einheitlichen Einteilung der Viren (Taxonomie) arbeitet das International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) seit 1971. Zu den wesentlichen Einteilungskriterien zählen Struktur und Eigenschaften der Viruspartikel und – soweit bekannt – Abstammung bzw. stammesgeschichtliche Entwicklung (Phylogenese). Die in ein- bis zweijährigen Abständen veröffentlichten neuen Versionen (https://tinyurl.com/48dy8erz) dokumentieren den Fortschritt in der Erforschung der Viren. Im Jahr 2020 enthielt die offizielle Einteilung 59 Ordnungen, 189 Familien, 136 Unterfamilien, 2224 Genera und 9110 Spezies. Es wird angenommen, dass eine noch sehr viel höhere Zahl von bisher nicht entdeckten Viren existiert.

Bislang unerkannte Viren können sich durch Veränderung ihres Erbgutes (Mutation) und daraus folgende neue Eigenschaften zu Krankheitserregern entwickeln. Auch kann ein für Tiere harmloses

© David Klemperer 2021

Virus bei Wirtswechsel von Tier zu Mensch zu einem Krankheitserreger für Menschen werden. Diese Auslösung einer Krankheit durch Übertragung eines Erregers von Tier auf Mensch wird als Zoonose bezeichnet.

Plötzlich neu in Erscheinung tretende Viren werden häufig als „neue Viren“ (engl.: „emerging viruses“) bezeichnet – auch wenn sie bis dahin nur unauffällig waren und also nicht wirklich neu sind.

1.2 Coronaviren, SARS-CoV-2 und Varianten

Biologie der Coronaviren

Die **Familie der Coronaviren** umfasst einzelsträngige RNA-Viren, die seit den 1960er-Jahren als Auslöser von Atemwegsinfektionen bekannt und weit verbreitet sind. Sie gelten als Ursache für etwa 15 % aller Erkältungskrankheiten („common cold“) bei Erwachsenen (Greenberg 2016). Bei Kindern in ersten Lebensjahren sind die 4 Coronaviren OC43, HKU1, NL63 und 229E Verursacher von häufigen und harmlosen Infekten der oberen Atemwege. Die dabei gebildeten Antikörper schwächen Infektionen mit dem SARS-CoV-2 ab („Kreuzimmunität“) (Abela et al. 18.11.2021).

Durch Mutation sind neue Mitglieder der Virusfamilie aufgetreten, die schwere Erkrankungen der Atemwege und weiterer Organsysteme mit teils hoher Fallsterblichkeitsrate (s. S. 148) verursachen können.

- Das **SARS-Coronavirus** (SARS-CoV) war Verursacher eines Krankheitsausbruchs, der 2002 von der chinesischen Provinz Guandong ausging und innerhalb weniger Monate zu 8273 bestätigten Fällen in 37 Ländern führte. Das Virus war bis dahin nicht bekannt. 773 Patient*innen verstarben, entsprechend einer Fallsterblichkeitsrate (s. S. 148) von 9 %. SARS steht für „**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome“ (Schweres akutes Atemnotsyndrom). Nach 2003 ist keine Infektion mit SARS-CoV beobachtet worden (Coleman und Frieman 2014).
- Das **MERS-Coronavirus** (MERS-CoV) trat 2012 in Erscheinung. MERS steht für **M**iddle **E**ast **R**espiratory **S**yndrome. Die Übertragung dieses Virus von Mensch zu Mensch ist niedrig, die Fallsterblichkeitsrate (s. S. 148) mit etwa 30 % jedoch sehr hoch. Die WHO verzeichnet von 2012 bis Ende August 2021 2578 Fälle, davon 888 Todesfälle (https://tinyurl.com/48rcswpv).
- Das **SARS-CoV-2** wurde Anfang 2020 als Verursacher von COVID-19 identifiziert.

SARS-CoV-2 ist die Kurzbezeichnung für das „Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“. Am 7.1.2020 benannten die chinesischen Behörden das Virus – damals noch als 2019-nCoV bezeichnet – als Verursacher des Ausbruchs von schweren Lungenerkrankungen (Severe Acute Respiratory Syndrome) in der chinesischen Millionenstadt Wuhan.

Am 10.1.2020 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe chinesischer und australischer Wissenschaftler:innen das vollständige Genom (Wu et al. 2020). Auf dieser Grundlage entwickelte eine internationale Arbeitsgruppe innerhalb von wenigen Tagen einen diagnostischen Test auf Basis der PCR-Technologie (s. S. 27) und stellte ihn der Allgemeinheit zur Verfügung (Corman et al. 23.1.2020).

© David Klemperer 2021

Die Einteilung des SARS-CoV-2 gemäß der ICTV-Taxonomie zeigt Tabelle 1–1.

Tabelle 1–1: ICTV-Taxonomie des SARS-CoV. Quelle: ICTV.
Virus Taxonomy: 2020 Release https://tinyurl.com/48dy8erz

Ordnung	Nidovirales
Unterordnung	Cornidovirineae
Familie	Coronaviridae
Unterfamilie	Orthocoronavirinae
Gattung	Betacoronavirus
Untergattung	Sarbecovirus
Spezies	SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS-CoV)

Das SARS-CoV-2 ist, wie auch die anderen Coronaviren, ein membranumhülltes einsträngiges RNA-Virus. Das auf der Virusoberfläche befindliche Spikeprotein ist für die Infektion der Wirtszelle zuständig, es besteht aus 2 Untereinheiten.

Das Eindringen des SARS-CoV-2 in die menschliche Zelle erfolgt über 2 Schritte:

1. Bindung des Spikeproteins an den ACE2-Rezeptor auf der Oberfläche der menschlichen Wirtszelle durch die S1-Untereinheit Receptor binding domain (RBD)
2. Fusion der Virushülle mit der Zellmembran mithilfe der S2-Untereinheit.

In der Folge kann das Virus in die Zelle eindringen und sich dort vermehren (Replikation). Das Spikeprotein bewirkt die Bildung von Antikörpern und wurde deswegen erfolgreich für die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen genutzt (s. S. 94) (Enjuanes et al., 1995; Liu et al., 2020).

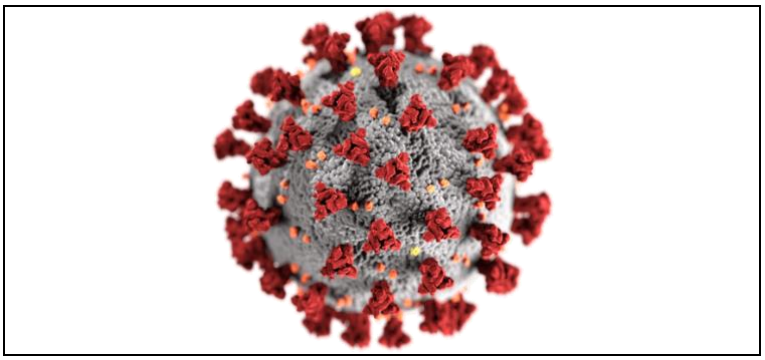


Abbildung 1–1: SARS-CoV-2 mit Spike-Oberflächen-Antigen.
Quelle: CDC / Alissa Eckert, Dan Higgins.

© David Klemperer 2021

Innerhalb der Spezies SARS-CoV-2 bilden sich durch Mutation fortlaufend Varianten heraus, die auf Grundlage gemeinsamer Merkmale in Gruppen eingeteilt werden. Der in diesem Zusammenhang auftretende Begriff Klade (grch. Zweig) bezeichnet innerhalb einer Spezies eine Gruppe von Viren, die alle Nachfahren eines gemeinsamen Vorfahrens umfasst.

Treten neue Varianten auf, interessieren insbesondere Eigenschaften:

- Übertragbarkeit, Ansteckungsfähigkeit
- Schwere des Verlaufs der Infektion
- Mortalität, Fallsterblichkeitsrate, Infektionssterblichkeitsrate
- Wirksamkeit der Impfstoffe

Beispielsweise erhöht die Mutation N501Y, die in den VOC (s. u.) auftritt, die Affinität des Virus zum ACE-2-Rezeptorprotein der menschlichen Zelle und erleichtert dem Virus damit das Eindringen in die Zelle.

Vertiefung

Ueffing M, Bayyoud T, Schindler M, Ziemssen F. Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2. Der Ophthalmologe. 2020;117(7):609-14. https://tinyurl.com/pr9c9swh

Ursprung des SARS-CoV-2

Bezüglich des Ursprungs des neuen Virus werden 2 konkurrierende Möglichkeiten diskutiert (Holmes et al. 18.9.2021).

- Die **Zoonose-Theorie** gründet darauf, dass der Ort des ersten Massenausbruchs der Huanan Market war, ein sog. Wet Market, auf dem lebende oder kurz vor dem Verkauf geschlachtete Tiere verkauft werden. Das Virusgenom des SARS-CoV-2 zeigt enge Verwandtschaft mit Genomsequenzen von Coronaviren, die bei Fledermäusen verbreitet sind (SL-CoVZC45 und bat-SL-CoVZXC21). Dies legt die Vermutung nahe, dass Fledermäuse das natürliche Reservoir für SARS-CoV-2 darstellen und es sich bei der Coronavirus-Krankheit 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) um eine Zoonose handelt, also um eine von Tier auf Mensch übertragbare Infektionskrankheit.
- Die **Laborunfall-Theorie** gründet darauf, dass die ersten COVID-19-Fälle in örtlicher Nähe zum Wuhan National Biosafety Laboratory am Wuhan Institute of Virology (Website https://tinyurl.com/y5nffd5e) aufgetreten sind, das sich u.a. mit der Isolation und Kultur von Coronaviren beschäftigt.

Eine internationale Delegation der WHO hielt sich vom 14.1. bis 10.2.2021 in Wuhan auf, um die näheren Umstände der Entstehung der SARS-CoV-2-Pandemie zu untersuchen. Der Abschlussbericht (WHO 30.3.2021) gelangt zu keinem definitiven Ergebnis, sondern wirft eine Reihe von Fragen auf, die in weiteren Untersuchungen zu klären seien. Der Generaldirektor der WHO kritisierte bei der Vorstellung des Abschlussberichts, dass der Delegation von chinesischer Seite wichtige Daten nicht zur Verfügung gestellt wurden (WHO Director-General's remarks at the Member

© David Klemperer 2021

State Briefing on the report of the international team studying the origins of SARS-CoV-2. 30.3.2021 https://tinyurl.com/wup5ddp4).

1.2.2 Selektionsdruck und Escape-Varianten

Impfstoffe und Medikamente können den Selektionsdruck auf pathogene Erreger erhöhen. Ein Impfstoff, z. B. gegen SARS-CoV-2, soll die Replikation des Virus verhindern. Viren sind jedoch anpassungsfähig. Ist ein Impfstoff primär effektiv, droht eine Viruspopulation ausgelöscht zu werden. Es entsteht ein Selektionsdruck, unter dem die Virusmutanten einen Überlebensvorteil erlangen, gegen die der Impfstoff weniger effektiv ist. Diese Mutanten entkommen dem Impfstoff und werden daher als Escape-Varianten oder auch als Fluchtmutanten bezeichnet. Die durch den Impfstoff spezifisch gegen das Ausgangsvirus gebildeten neutralisierenden Antikörper verlieren bei den Escape-Varianten ihre volle Wirksamkeit. Beim SARS-CoV-2 ist das Spikeprotein die kritische Struktur, die dem SARS-CoV-2 das Anbinden an die Zellwand und das Eindringen in die Zelle des menschlichen Wirts ermöglicht. Es sind Mutationen in diesen Bereichen, die zu den VOC, den „besorgniserregenden Varianten“ geführt haben, die seit Ende 2020 zunehmen und in vielen Regionen bereits vorherrschen.

Das Risiko für die Entstehung von (Escape-)Varianten steigt

- mit zunehmender Resistenz gegen die Immunantwort (= Escape)
- mit der Verlängerung des Abstands zwischen den bei den meisten Impfstoffen erforderlichen zwei Impfdosen
- mit dem Weglassen der zweiten Dosis (Moore und Offit 28.1.2021)
- bei Immunschwäche von Infizierten.

Insbesondere die Immunschwäche von COVID-19-Patienten könnte wesentlich zur Varianten-Entstehung beitragen, wie eine Reihe von Fallstudien nahelegt. Bei stark immungeschwächten Patienten wurde ein wochenlanges Verbleiben und Replizieren des Virus im Organismus beobachtet, auch unter verschiedenen Therapieformen. Dies stellt für das Virus günstige Bedingungen für die Entwicklung von Mutationen dar, die der Immunüberwachung entgehen und die Wirkung von Therapien abschwächen (Abbasi 5.5.2021).

Die zunehmende Einengung der Verbreitungsmöglichkeiten infolge des Mangels an ansteckungsfähigen Personen könnte einen Vorteil für die Varianten bedeuten, die der humoralen und zellulären Immunantwort entgehen. Diese Varianten könnten sich trotz Impfung verbreiten und Zweitinfektionen und Zweiterkrankungen auslösen. Dieses Phänomen scheint in Manaus im brasilianischen Bundesstaat Amazonas aufgetreten zu sein. Hier hatte die erste Infektionswelle mit Gipfel im April 2020 zu einer 76%igen Durchseuchung der Bevölkerung geführt (Stand Oktober 2020), ein Wert oberhalb der bisher angenommenen Herdenimmunitätsschwelle (s. S. 144). Eine zweite Infektionswelle steht in Verbindung mit der am 12.1.2021 erstmals nachgewiesenen Variante P.1 (Gamma), die mehrere neue Mutationen im Spikeprotein aufweist (Sabino 27.1.2021).

© David Klemperer 2021

1.2.3 Besorgniserregende Varianten und Varianten unter Beobachtung

Der Begriff „**Besorgniserregende Variante**“ (Variant of Concern, VOC) bezeichnet Varianten, die mit einem oder mehreren Merkmalen wie erhöhter Übertragbarkeit, erhöhter Morbidität, erhöhter Mortalität, erhöhtem Risiko für das Post-COVID-Syndrom (s. S.40) oder Fähigkeiten wie Reinfektion und Infektion Geimpfter einhergehen.

Der Begriff „**Variante unter Beobachtung**“ (Variant of Interest, VOI) bezeichnet Varianten, die daraufhin beobachtet und untersucht werden, ob sie die Kriterien für besorgniserregende Varianten erfüllen.

Die entsprechende Kategorisierung wird von nationalen und internationalen Gesundheitsorganisationen vergeben, wie Weltgesundheitsorganisation, US Centers for Disease Control and Prevention (https://tinyurl.com/3275k2wm), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Public Health England (https://tinyurl.com/p8jx7u52) und das Robert Koch-Institut (https://tinyurl.com/65myv3ft).

Am 31.5.2021 hat die Weltgesundheitsorganisation die Bezeichnung der Varianten neu gefasst. Die Varianten erhalten Buchstaben des griechischen Alphabets. Damit soll die Stigmatisierung des bisher namensgebenden Ortes des ersten Nachweises vermieden werden. Die WHO führt derzeit die Varianten Alpha, Beta, Gamma und Delta als VOCs und die Varianten (C.37) Mu (B.1.621) als VOIs (Website WHO https://tinyurl.com/jahdf9ad). Die Mu-Variante wurde hauptsächlich in Kolumbien nachgewiesen, dort erstmals im Januar 2021 in. Eine Reihe von Mutationen bewirken eine Abschwächung der Wirkung des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs (Uriu et al. 8.11.2021).

Seit Herbst 2021 werden in Europa praktisch alle Infektionen durch die Deltavariante verursacht. Andere VOC oder VOI spielen zur Zeit in Europa keine Rolle. Seit Ende November 2021 wird eine Zunahme der VOC Omicron erwartet (s. S. 17).

Wegen der Verdrängung durch die Deltavariante ordnet das ECDC die Alphavariante seit der 36. Kalenderwoche nicht mehr als VOC ein (RKI Wöchentlicher Bericht vom 30.9.2021, S. 28).

Die Entwicklung der Verbreitung der Varianten in Deutschland seit Anfang 2021 zeigt Abbildung 1–2. Datengrundlage sind die Ergebnisse der Genomsequenzierung einer wöchentlichen Zufallsstichprobe aus positiven PCR-Ergebnissen.

Die Verdrängung des Ursprungsvirus („Wildtyp“) durch die Alphavariante beginnt in Deutschland Anfang 2021; etwa in Kalenderwoche 15 beginnt die Verdrängung der Alphavariante durch die Deltavariante (Abbildung 1–2). Die Deltavariante herrscht seit Anfang Juli 2021 in Deutschland vor, seit Ende September 2021 zu 100 %. Zwischenzeitlich waren in Deutschland auch die Betavariante, die erstmals in Südafrika, und die Gammavariante, die erstmals in Brasilien erfasst wurde, mit einem niedrigen Anteil nachgewiesen worden (Abbildung 1–2).

Die Situation in Deutschland wird in dem regelmäßig am Donnerstag erscheinenden wöchentlichen COVID-19-Lagebericht dargestellt (RKI Website https://tinyurl.com/2pb6cd2a)

© David Klemperer 2021

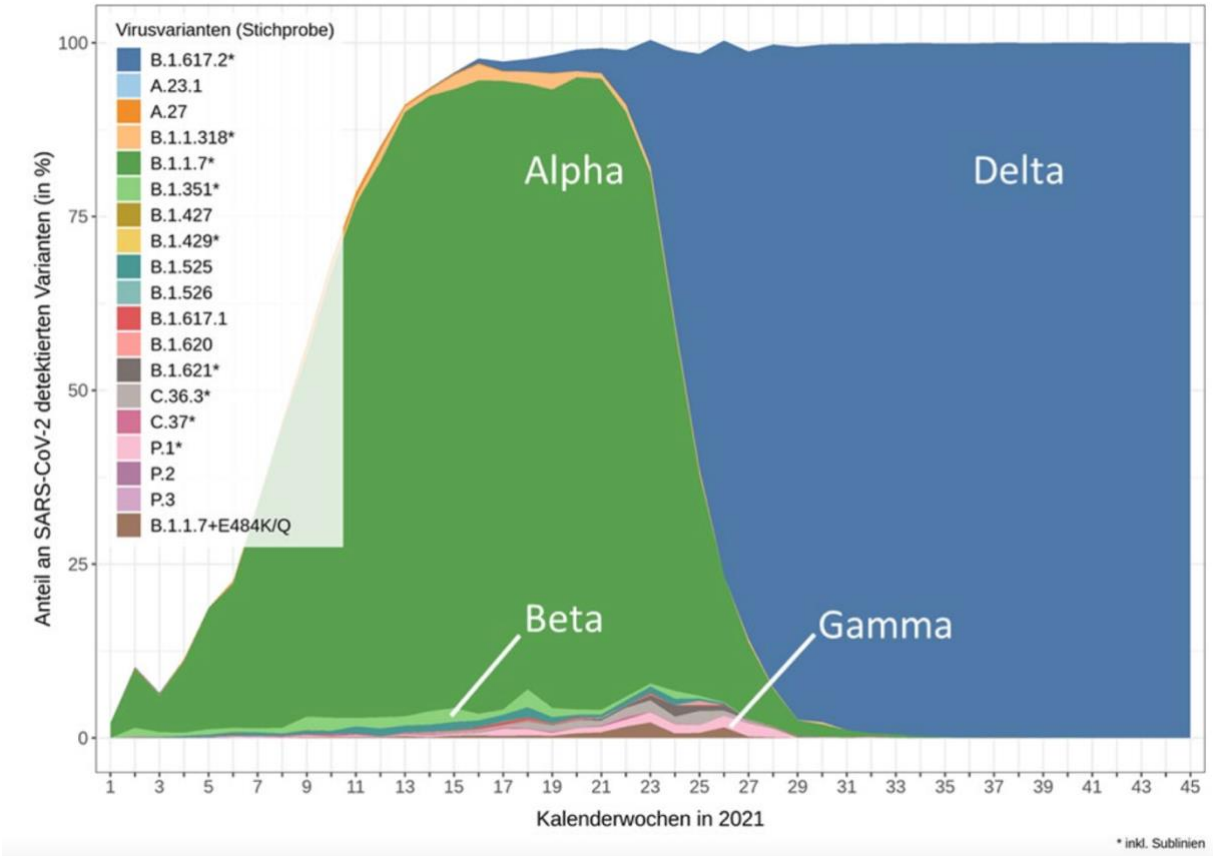


Abbildung 1–2: Prozentuale Anteile der besorgniserregenden Varianten (VOC) und Varianten unter Beobachtung (VOI) seit Anfang 2021. In Kalenderwoche 39 wurde nur Delta nachgewiesen. Die Abbildung zeigt auch nicht mehr als VOI bewertete Varianten. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019, 25.11.2021, S.32

1.2.4 Deltavariante

Die in Indien erstmals aufgetretene Variante Delta (B.1.617.2) wurde am 11.5.2021 von der Weltgesundheitsorganisation als „besorgniserregend“ eingestuft. Anfang August 2021 ist die Deltavariante in vielen Regionen der Welt vorherrschend.

Übertragbarkeit

Der Deltavirus dringt schneller in die Wirtszelle als die anderen Varianten. Ursache dafür ist das schnellere Andocken des Virus an die Zielzelle und die schnellere Fusion mit der Zellmembran der Zielzelle. Eine Infektion mit dem Deltavirus kann daher nach 60 Minuten erfolgen, während andere Varianten bis zu 8 Stunden benötigen (Zhang et al. 26.10.2021). Durch diesen Konkurrenzvorteil wurde die Deltavariante innerhalb weniger Monate zur weltweit vorherrschenden Variante.

© David Klemperer 2021

Die Übertragbarkeit der Alphavariante im Vergleich zum Wildvirus ist 29 % erhöht, die der Deltavariante um 97 % (Campbell 17.6.2021).

Bei Impfdurchbruch (s. S. 122) ist die Viruslast (Anzahl von Viren im Nasen-Rachen-Raum, ermittelt über den Ct-Wert, s. S. 27) der Geimpften anfangs so hoch wie bei Ungeimpften, nimmt jedoch schneller ab (Brown et al. 30.7.2021). Dies dürfte die Folge der hohen Virusreplikation im Nasen-Rachen-Raum in der Frühphase der Infektion sein, mit dann jedoch schneller einsetzender Immunabwehr (Li et al. Preprint 23.7.2021).

Krankheitsschwere

Drei kürzlich veröffentlichten Studien aus Kanada (Fisman, Preprint July 12, 2021), Singapur (Ong et al. 23.8.2021) und Schottland (Sheikh et al. June 14, 2021) zufolge erhöht die Deltavariante die Risiken für die Endpunkte (s. S. 177) Krankenhausbehandlung, Intensivstation und Tod im Vergleich zu vorherigen Varianten um den Faktor 2 bis 3.

Deltavariante

Die Deltavariante hat im Sommer 2021 innerhalb weniger Wochen die Alphavariante weitgehend verdrängt. Sie ist deutlich höher ansteckend und auch pathogener (krankmachender) als die Alphavariante. Betroffen sind in erster Linie nicht-geimpfte Personen. Auch bereits geimpfte Personen können sich infizieren, aber mRNA- wie auch Vektorimpfstoffe schützen weitgehend vor schweren Verläufen.

1.2.5 Weitere Varianten

Alpha B.1.17

In Deutschland hatte sich die Alphavariante ab der Kalenderwoche 2/2021 innerhalb weniger Wochen zur vorherrschenden Variante entwickelt (Abbildung 1–2), Ende Juli spielt sie aber bereits kaum noch eine Rolle im Infektionsgeschehen. Die Übertragbarkeit ist im Vergleich zum Ausgangsvirus erhöht, aber im Vergleich zur Deltavariante niedriger. Die Schutzwirkung des BioNTech/Pfizer-Impfstoffes ist einer Studie aus Quatar zufolge für schwere Verläufe nicht gemindert (Abu-Raddad 5.5.2021).

Beta (B.1.351)

Die in Südafrika im Mai 2020 aufgetretene Betavariante blieb in Deutschland weitgehend ohne Bedeutung. Die Wirksamkeit des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs scheint für schwere Verläufe nicht gemindert zu sein (Abu-Raddad 5.5.2021). Der AstraZeneca-Impfstoff zeigte in einer in Südafrika durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie eine nur noch geringe Schutzwirkung (Madhi 16.3.2021).

© David Klemperer 2021

Gamma (P.1)

In Deutschland spielt Gamma kaum eine Rolle im Infektionsgeschehen. Die Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und AstaZeneca zeigten in laborexperimentellen Studien eine leicht abgeschwächte Wirkung (Dejnirattisai, Preprint 15.3.2021). Weitere Varianten

In Deutschland, wie auch in ganz Europa, werden derzeit fast alle Infektionen durch das Deltavirus verursacht, Varianten unter Beobachtung (Variants of Interest) besorgniserregende Varianten (Variants of concern und siehe den fortlaufend aktualisierten Bericht des RKI zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 https://tinyurl.com/58227vmj).

Omicron (B.1.1.529)

Die Variante Omicron war erstmals am 9.11.2021 bei einer Gen-Sequenzierung in Botswana aufgefallen, breitete sich anschließend in der südafrikanischen Provinz Gauteng aus, zu der Johannisburg gehört). Die Variante wurde der WHO erstmals am 24.11.2021 von Südafrika gemeldet und am 26.11.2021 von der WHO zur besorgniserregenden Variante (VOC) erklärt (Pressemitteilung WHO 26.11.2021 https://tinyurl.com/yz5wr4au). Die Variante weist im Vergleich zum Ursprungsvirus („Wildtyp“) mehr als 32 Mutationen im Spikebereich auf. Dies könnte zu einer erhöhten Übertragbarkeit, einer schnelleren Verbreitung sowie zu einer Minderung der Wirksamkeit der bisherigen Impfstoffe führen. Zur Frage, ob sich der Krankheitsverlauf bei der Omicronvariante von dem der Deltavriante unterscheidet, liegen noch belastbaren Daten vor (Nature News 27.11.2021 https://tinyurl.com/2jec8bmn). Ungeachtet der Wissenslücken arbeiten die Impfstoffhersteller Janssen, AstraZeneca, BioNTech/Pfizer und Moderna bereits an der Anpassung ihrer Impfstoffe. Die Firma Moderna hat ihre Investoren bereits darüber informiert, dass ihre Wissenschaftler an der Anpassung ihrer Impfstoffe an die Omicronvariante arbeiten (Pressemitteilung Moderna 26.11.2021 https://tinyurl.com/t6zdczbf); der Chief Medical Officer der Firma teilte in einem Interview mit der BBC mit, dass die Produktion eines angepassten Impfstoffs in großem Maßstab bereits Anfang 2022 möglich sei (ZDF-Nachrichten 28.11.2021 https://tinyurl.com/2p8zznsh).

Am 29.11.2021 waren 33 bestätigte Fälle der Omicronvariante in 8 Ländern der EU aufgetreten (Pressemitteilung ECDC 29.11.2021 https://tinyurl.com/tb872dx2).

Vertiefung

Robert Koch-Institut

- SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten https://tinyurl.com/p8ark933
- Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2-Virusvarianten (VOC) https://tinyurl.com/7eehfaws

© David Klemperer 2021

1.3 Phasen der Infektion

Eine **Infektion** liegt vor, wenn Krankheitserreger (z. B. Bakterien, Viren, Pilze) in einen Organismus eindringen und sich dort vermehren. Infektion ist nicht gleichbedeutend mit Infektionskrankheit. Eine Infektionskrankheit liegt erst dann vor, wenn die Infektion zu Krankheitssymptomen führt. Infektionen können aber auch symptomlos (asymptomatisch) verlaufen, also ohne Entwicklung von Krankheitszeichen.

Infektiosität eines Erregers bezeichnet die Fähigkeit, auf ein anderes Individuum einer bestimmten Art „überzuspringen", dort zu haften und einzudringen (zu infizieren) und pathogene (krankmachende) Wirkung zu entfalten (RKI 2015, S. 75).

Suszeptibilität bezeichnet die Empfänglichkeit eines Organismus gegenüber bestimmten Erregern.

Als **Infektionsweg** (auch: Übertragungsweg) wird bezeichnet, wie sich Krankheitserreger verbreiten. Die Kenntnis der Infektionswege ermöglicht präventive Maßnahmen zum Schutz vor Krankheitserregern.

Das SARS-CoV-2 wird in erster Linie über Tröpfchen (kleine Flüssigkeitskörper) und Aerosole („Schwebeteilchen") übertragen, die beim Atmen, Sprechen, Singen, Schreien, Husten und Niesen einer infizierten Person entstehen und über die Atmung in die Schleimhäute des Atemtraktes einer empfänglichen Person aufgenommen werden („direkte Infektion"). Dabei sind die Konzentration der infektiösen Viren und die Dauer der Exposition von entscheidender Bedeutung. Die Wahrscheinlichkeit der Aufnahme von Tröpfchen und Aerosolen ist im Umkreis von 1 bis 2 m um eine infizierte Person herum besonders hoch, hängt aber auch von weiteren Faktoren ab, wie Kontakt innerhalb geschlossener Räume oder im Freien und der Belüftung geschlossener Räume (Jones et al. 25.8.2020). Die Ansteckung über Virusmaterial auf Oberflächen in der Öffentlichkeit sei so unwahrscheinlich, dass auf eine Desinfektion öffentlicher Flächen verzichtet werden sollte, ist das Fazit einer Übersichtsarbeit von 26 Studien (Kampf und Jatzwauk 2021).

Im Verlauf einer Infektionskrankheit sind drei Phasen zu unterscheiden:

Die **Inkubationsphase** beginnt im Moment der Infektion, also dem Eindringen des Erregers in den Organismus, und endet mit den ersten Symptomen.
Für die SARS-CoV-2-Infektion gilt (RKI Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 5. Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/cf7b5un4):

- Nach 5 bis 6 Tagen haben 50 % der Infizierten Symptome entwickelt.
- Nach 10 bis 14 Tagen haben 95 % der Infizierten Symptome entwickelt.
- Bei einem kleinen Teil treten Symptome später als nach 14 Tagen auf.
- Viele Virusübertragungen erfolgen durch infizierte Personen, die noch keine Symptome zeigen, also in der präsymptomatischen Phase.

Die **Prodromalphase** beginnt mit dem Auftreten der ersten Symptome und endet mit der definitiven Diagnose.

© David Klemperer 2021

Die **Krankheitsphase** beginnt mit der Diagnose und endet mit der Heilung oder dem Tod.

Weiterhin ist zwischen der latenten und der infektiösen Phase zu unterscheiden.

In der **Latenzphase** ist ein Mensch bereits infiziert, aber nicht infektiös, d. h. er kann andere Menschen nicht anstecken.

In der **infektiösen Phase** kann ein Mensch andere Menschen anstecken. Die Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität)

- ist kurz vor und kurz nach Symptombeginn am größten
- geht bei leichter Erkrankung 10 Tage nach Symptombeginn deutlich zurück
- kann bei schweren Krankheitsverläufen und bei Vorliegen einer Immunschwäche erheblich länger als 10 Tage nach Symptombeginn andauern.

(RKI Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 10, Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/32whnve3 und Abbildung 1–3):

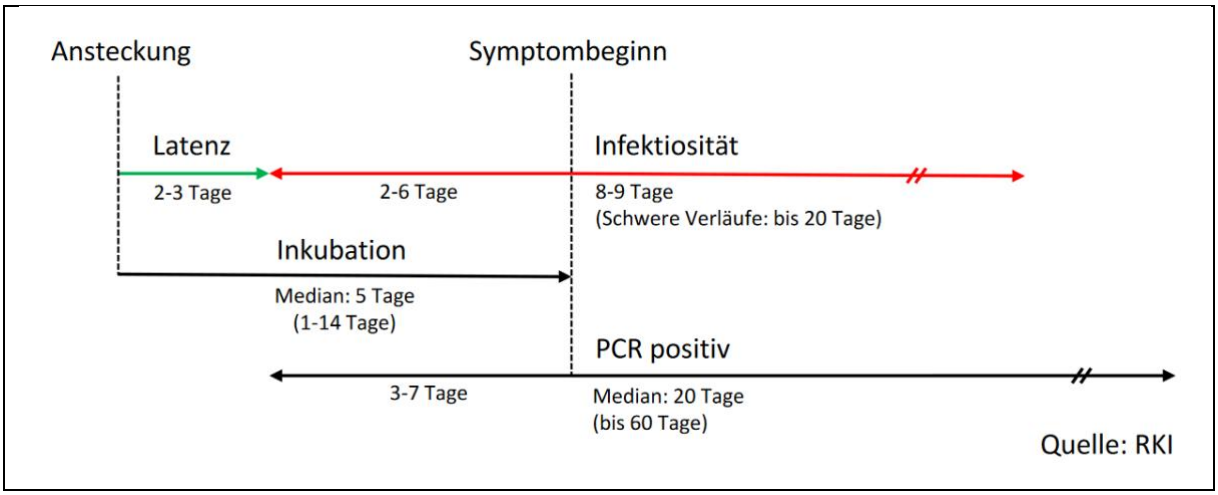


Abbildung 1–3: Infektiosität SARS-CoV-2.
Quelle: Wikipedia, vereinfachte Darstellung nach RKI (2020e). Copyright CC BY-SA 4.0

Während symptomatisch Erkrankte ihre sozialen Kontakte und damit auch die Wahrscheinlichkeit weiterer Übertragungen oft von allein reduzieren, können symptomfreie Infektiöse ihre Infektionen arglos und unerkannt verbreiten. Auf diesen Teil des Übertragungswegs zielen u. a. Maßnahmen wie das Nachverfolgen der Kontaktpersonen erkannter Infizierter sowie Abstandsregeln und Hygienemaßnahmen wie Mund-Nase-Schutz für die (symptomfreie) Gesamtbevölkerung.

Der Anteil asymptomatisch verlaufender an allen SARS-CoV-2-Infektionen beträgt nach den Ergebnissen von zwei bevölkerungsrepräsentativen Längsschnittstudien mindestens 33 % (Oran und Topol 22.1.2021). Die Magdeburger Coronaantikörperstudie fand unter 1895 ungeimpften Teilnehmern 110 Personen mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2, von denen nur 57 von ihrer Infektion wussten – nur etwas mehr als die Hälfte konnte hier in die Statistik des Robert Koch-Institut eingehen (Pressemitteilung Unimedizin Magdeburg 3.6.2021 https://tinyurl.com/punccpxd).

© David Klemperer 2021

Merke

Das SARS-CoV-2 kann von Personen verbreitet werden, die asymptomatisch, präsymptomatisch oder symptomatisch sind. Bei etwa einem Drittel der Infizierten verläuft die Infektion unbemerkt (asymptomatisch).

1.4 Immunantwort und Immunität

Das Immunsystem setzt sich aus zwei miteinander verbundenen Anteilen zusammen, der angeborenen unspezifischen Abwehr und der erworbenen spezifischen Abwehr. Impfungen leisten einen Beitrag zur erworbenen spezifischen Abwehr.

Immunantwort bezeichnet die Reaktion des Organismus auf den direkten Kontakt mit einem Krankheitserreger oder einem durch Impfung zugeführten Antigen. Die primäre Immunantwort erfolgt bei erstmaligem Kontakt mit einem Krankheitserreger. Die sekundäre Immunantwort erfolgt bei erneutem Kontakt und beruht auf dem Immungedächtnis, das im Rahmen der primären Immunantwort gebildet wird.

Stark vereinfacht besteht die Primärantwort aus zwei Elementen:

- Humorale Immunantwort: Bildung spezifischer Antikörper (Immunglobuline), die in spezifischen Abwehrzellen (B-Lymphozyten) produziert werden.
- Zelluläre Immunantwort: Bildung spezifisch sensibilisierter Abwehrzellen (T-Lymphozyten).

Das Ergebnis der Immunantwort kann lauten

- Immunität oder Teilimmunität durch Produktion von neutralisierenden Antikörpern (Abbildung 1–4).
- keine Immunität durch Produktion nichtneutralisierender Antikörper
- Verstärkung der Infektion durch infektionsverstärkende Antikörper („antibody dependent enhancement“, ADE).

Immunität bezeichnet die Nichtanfälligkeit des Organismus gegenüber bestimmten Krankheitserregern (RKI 2015, S. 57). Die durch Infektion oder Impfung erworbene Immunität beruht auf dem Immungedächtnis. Dieses besteht aus Memory-B-Zellen, spezifischen Antikörpern und zwei Arten von Memory-T-Zellen, den Gedächtnis-CD4+- und Gedächtnis-CD8+-T-Zellen (Tobler 2016, S. 225). Bei erneutem Kontakt mit dem Erreger(antigen) wird über das Immungedächtnis eine Immunreaktion ausgelöst. Die Unschädlichmachung bzw. Neutralisation erfolgt u.a. dadurch, dass neutralisierende Antikörper an die Oberfläche des Krankheitserregers binden und dessen Verschmelzung (Fusion) mit der Wirtszelle oder dessen Eindringen in die Wirtszelle verhindern. Dadurch wird die Entstehung der Zielkrankheit verhindert oder zumindest der Verlauf gemildert.

Sterile Immunität (Immunitas sterilisans) liegt vor, wenn die humorale und die zelluläre Immunantwort die Replikation des Virus weitestgehend verhindern, sodass eine komplette Immunität bzw. absolute

© David Klemperer 2021

Unempfänglichkeit besteht (RKI 2015, S. 57). Die Person kann nicht erkranken (Eigenschutz) und ist auch nicht infektiös, d. h. er oder sie kann andere Personen nicht anstecken (Fremdschutz).

Teilimmunität (Immunitas non sterilisans) liegt vor, wenn die humorale und die zelluläre Immunantwort die Replikation des Virus mindern, aber nicht ganz unterdrücken. Teilimmunität bedeutet einen relativen Schutz vor der Zielerkrankung, d. h. es kommt weniger häufig zu Erkrankungen, die Verläufe sind milder und die Mortalität ist gemindert (Eigenschutz). Die Übertragung des Virus an andere Personen ist möglich, wenn auch gemindert – der Fremdschutz ist somit nicht gewährleistet. Teilimmunität ist eine Voraussetzung für das Escape-Phänomen, also die Bildung von Virusvarianten, die von der Immunantwort weniger gut oder gar nicht mehr erkannt werden (s. S. 13).

Die ***Verstärkung einer Infektion*** kann durch Bildung ***infektionsverstärkender Antikörper*** (antibody-dependent enhancement, ADE) erfolgen. Diese Antikörper binden an das Virus, erleichtern die Aufnahme des Virus in die Zelle, statt sie zu verhindern und fördern dadurch die Virusreplikation. Ein zweiter ADE-Mechanismus, der bei Atemwegsinfektionen beobachtet wurde, verstärkt die Entzündungsreaktion im Lungengewebe (Let al. 2020, Arvin et al. 2020). Der Nachweis von ADE kann bisher nur durch ausreichend große kontrollierte Studien am Menschen erbracht werden, nicht allein durch Tierexperimente oder Labortests. ADE wurde bereits in den 1970er-Jahren im Zusammenhang mit der Infektion durch das Dengue-Virus beschrieben (z. B. Halstead und O'Rourke 1977), weiterhin bei viralen Atemwegserkrankungen, wie z. B. dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV; s. a. S. 58 und Website RKI https://tinyurl.com/yztfebmb) und auch bei Masern. Ob ADE auch bei anderen Viren – z. B. bei HIV, Ebola, Influenza – auftritt, wird erforscht, ist bislang nicht geklärt (Lee et al. 2020).

Dengue-Fieber

Das Dengue-Fieber wird durch den Dengue-Virus (DENV) verursacht, dass durch eine Stechmücke übertragen wird. Das DENV ist in Regionen mit tropischem bzw. subtropischem Klima verbreitet. Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung ist gefährdet. Die Zahl der Infektionen wird auf 100 bis 400 Mio. pro Jahr geschätzt und hat sich seit dem Jahr 2000 bis 2019 etwa verzehnfacht. Die Infektion verläuft häufig mild, in manchen Fällen aber schwer und auch tödlich („severe dengue"). 2015 wurden 4032 Dengue-Todesfälle berichtet. Das Virus erscheint in 4 Unterformen (Serotypen), DENV-1 bis DENV-4. Der Impfstoff Dengvaxia® der Firma Sanofi Pasteur wurde im Dezember 2015 zugelassen. Im Jahr 2017 zeigte sich in einer retrospektiven Analyse, dass Teilnehmer, die sich nach der Impfung infizierten und zum Zeitpunkt der Impfung noch keine Antikörper gegen das DENV hatten („seronegativ"), ein höheres Risiko für schwere Verläufe im Vergleich zu ungeimpften Teilnehmern aufwiesen. Ursache für die schädliche Wirkung der Impfung in dieser Teilnehmergruppe ist die Verstärkung der Infektion durch Bildung nicht-neutralisierender, infektionsverstärkender Antikörper (siehe oben). Daher sollte die Impfung nur seropositiven

© David Klemperer 2021

Personen zukommen, also solchen, die bereits Antikörper gegen das DENV entwickelt haben (WHO-Website Dengue and severe dengue https://tinyurl.com/8u4x9jp9).
Diese potentielle Schaden der Impfung zeigt sich nur dann, wenn sich eine zum Zeitpunkt der Impfung seronegative Person mit dem DENV infiziert. Da dies noch Jahre nach der Impfung geschehen kann, handelt es sich um einen Spätschaden (s. S. 93).

Auch für Coronaviren, insbesondere das SARS-CoV-2, stellt sich die Frage, ob die durch Impfung gebildeten oder im Rahmen von Therapie verabreichten Antikörper ADE auslösen können. Für die COVID-19-Impfstoffe handelt es sich um ein theoretisches Risiko, das u.a. in den Zulassungsstudien adressiert wird. Die durch Impfung mit den zugelassenen mRNA- und Vektorimpfstoffen gebildeten neutralisierenden Antikörper binden an das Spikeprotein des SARS- CoV- 2 und behindern es beim Eindringen in die Wirtszelle. Bisher gibt es keine Hinweise auf die Bildung nicht-neutralisierender Antikörper, die eine Infektion fördern. Das Paul-Ehrlich-Institut stellt daher fest, dass es weder im Tiermodell einer SARS-CoV-2-Infektion, noch bei COVID-19-Genesenen oder SARS-CoV-2-Infizierten Hinweise auf das Vorkommen einer ADE-verursachten Infektionsverstärkung gibt (PEI Stand 7.9.2021 https://tinyurl.com/2vh93d77).

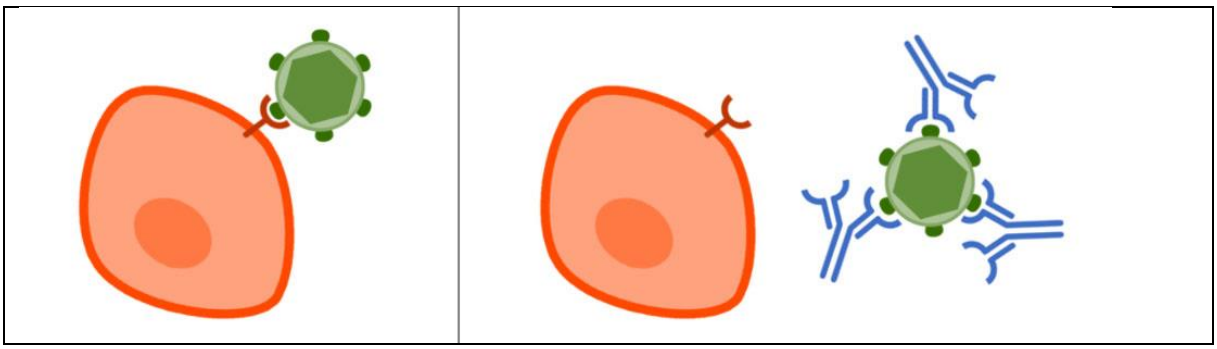


Abbildung 1–4: Links – Bindung des Virus (grün) an die Zelle (rot). Rechts – Verhinderung der Bindung durch neutralisierenden Antikörper (blau).
Quelle: Wikipedia https://tinyurl.com/y5vncm25, Copyright CC BY-SA 4.0.

Nach der Dauer der Immunität ist zu unterscheiden zwischen

- temporär bzw. vorübergehend, kurzzeitig
- länger anhaltend und
- lebenslang.

Die Dauer und Stärke der Immunität hängt von der Immunantwort ab, also dem Zusammenspiel von Antikörpern und B- und T-Zellen (s. S. 20). Bezüglich der Dauer der Immunität COVID-19-Impfung s. S. **Fehler! Textmarke nicht definiert.**118.

© David Klemperer 2021

1.5 Labordiagnostik der SARS-CoV-2-Infektion

Testeigenschaft (Sensitivität, Spezifität)

Tests können nicht sicher aussagen, ob die Infektion oder die Krankheit vorliegt oder nicht. Sowohl ein positives Ergebnis – Infektion/Krankheit vorhanden –, wie auch ein negatives Ergebnis – Infektion/Krankheit nicht vorhanden – kann falsch sein. Es gibt also richtig und falsch positive Ergebnisse, wie auch richtig und falsch negative Ergebnisse.

Die Vierfeldertafel (Abbildung 1–5) verdeutlicht die vier Möglichkeiten von Testergebnissen:

Infizierte/Erkrankte

Feld a – positives Testergebnis: richtig positiv

Feld c –negatives Testergebnis: falsch negativ

Gesunde/Nichtinfizierte

Feld b – positives Testergebnis: falsch positiv

Feld d – negatives Ergebnis: richtig negativ

		Krankheit		
		liegt vor (K^+)	**liegt nicht vor (K^-)**	
Testergebnis	positiv (T^+)	a	b	a + b
	negativ (T^-)	c	d	c + d
		a + c	b + d	N= a + b + c + d

Abbildung 1–5: Vierfeldertafel eines diagnostischen Tests.

Die Zuverlässigkeit (Testgüte, Validität) des Tests wird mit den Begriffen Sensitivität und Spezifität bezeichnet.

Sensitivität bezeichnet die Eigenschaft eines Tests, Kranke als krank zu erkennen, in der Vierfeldertafel also:

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{a + c}$$

Fällt bei 100 Infizierten (a+c) der Test bei 90 positiv aus (Feld a), beträgt die Sensitivität 90 %, d. h. 10 erhalten ein negatives Ergebnis (Feld c).

Spezifität bezeichnet die Eigenschaft eines Screening-Tests, Gesunde bzw. Nichtinfizierte als gesund bzw. nicht infiziert zu erkennen, in der Vierfeldertafel also:

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{b + d}$$

Fällt bei 100 Gesunden (b+d) der Test bei 90 negativ aus (Feld d) beträgt die Spezifität 90 %, d. h. 10 erhalten ein falsch positives Ergebnis (Feld b).

© David Klemperer 2021

Den Anteil richtig positiver Testergebnisse an allen positiven Testergebnissen wird als positiver prädiktiver Wert (PPW) bzw. positiver Vorhersagewert bezeichnet (engl. „positive predictive value“, PPV). Der PPW beantwortet also die Frage: „Eine Person hat ein positives Testergebnis. Wie wahrscheinlich ist sie tatsächlich infiziert?“

$$\mathrm{PPW} = \frac{\mathrm{a}}{\mathrm{a} + \mathrm{b}}$$

Den Anteil richtig negativer Testergebnisse an allen negativen Testergebnissen wird als negativer prädiktiver Wert (NPW) bzw. negativer Vorhersagewert bezeichnet (engl. „negative predictive value“, NPV). Der NPW beantwortet also die Frage: „Eine Person hat ein negatives Testergebnis. Wie wahrscheinlich ist sie tatsächlich nicht infiziert?“

$$\mathrm{NPW} = \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{c} + \mathrm{d}}$$

1.5.1 Teststrategie ungezielt vs. gezielt

Aus dem Vorhergesagten folgen zwei Fragen:

- Wie wahrscheinlich ist es, dass eine positiv getestete Person tatsächlich positiv bzw. infiziert ist? (PPW)
- Wie wahrscheinlich ist es, dass eine negativ getestete Person tatsächlich negativ bzw. nicht infiziert ist? (NPW)

Diese Wahrscheinlichkeiten hängt von der Sensitivität und Spezifität des Tests ab und von der Verbreitung der Infektion in der Bevölkerung bzw. dem Anteil der Infizierten innerhalb der Bevölkerungsgruppe. Dieser Anteil wird als Prävalenz (P) bezeichnet.

$$\mathrm{P} = \frac{\text{Anzahl Infizierter}}{\text{Anzahl Personen in der Bevölkerungsgruppe}} \text{ zu einem Zeitpunkt}$$

Der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert unterscheiden sich bei verschiedenen Prävalenzen erheblich.

Dies soll am Beispiel einer niedrigen Prävalenz (5 von 10.000 Getesteten sind tatsächlich infiziert) und einer hohen Prävalenz (1000 von 10.000 Getesteten sind tatsächlich infiziert) gezeigt werden (Abbildung 1–6). In dem Beispiel wird ein Test mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 98 % zugrunde gelegt. Diese Werte entsprechen den Mindestanforderungen an einen Antigen-Schnelltest (s. S. 30).

Niedrige Prävalenz (0,05 %, Abbildung 1–6, linkes Beispiel):

Für die **5 Infizierten** ergibt sich Folgendes: 4 erhalten ein richtig positives Ergebnis, einer ein falsch negatives Ergebnis (Sensitivität 80 %).

Für die **9995 Nichtinfizierten** unter den 10.000 Getesteten ergibt sich folgendes: 9795 erhalten ein richtig negatives Ergebnis, 200 erhalten ein (falsch) positives Ergebnis (Spezifität 98 %).

© David Klemperer 2021

Daraus ergeben sich insgesamt 204 **positive Ergebnisse**, von denen 4 richtig positiv sind. Der positive prädiktive Wert beträgt somit 1,96 %.

Es ergeben sich insgesamt 9796 **negative Ergebnisse**, von denen 9795 richtig negativ sind. Der negative prädiktive Wert beträgt somit 99,99 %.

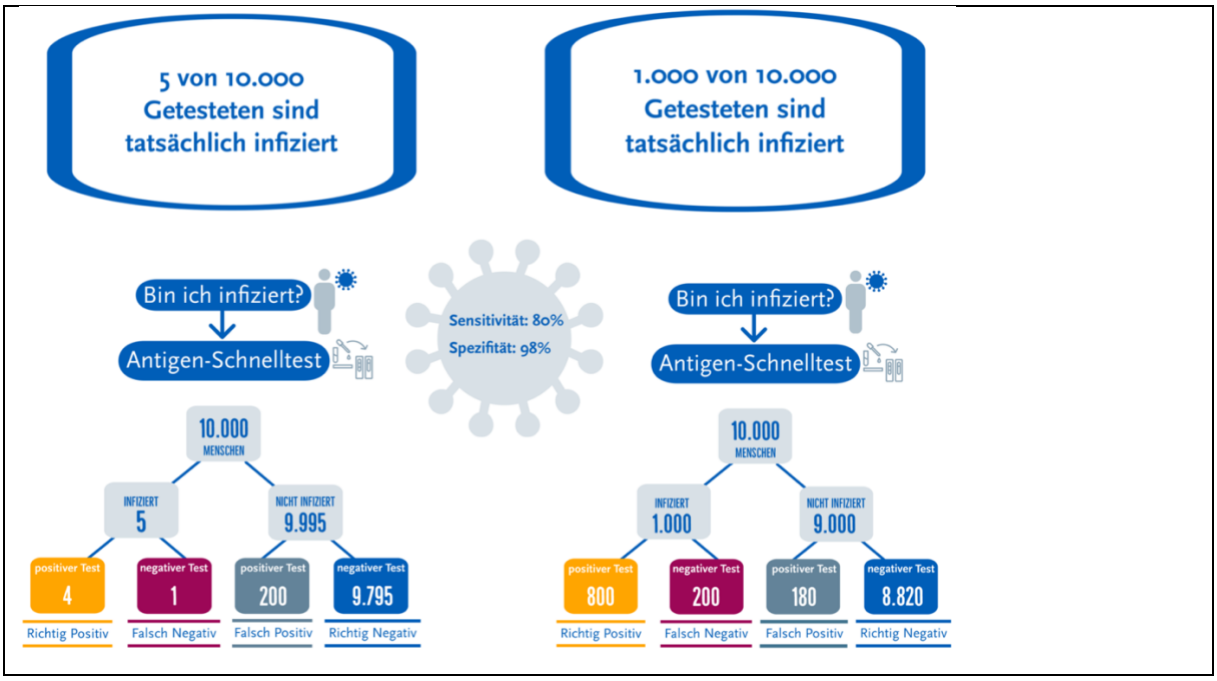


Abbildung 1–6: Corona-Schnelltest-Ergebnisse verstehen.
Quelle RKI 2020 https://tinyurl.com/y3awayfh

Hohe Prävalenz (10 %, Abbildung 1–6, rechtes Beispiel):

Für die **1000 Infizierten** ergibt sich Folgendes: 800 erhalten ein richtig positives Ergebnis, 200 ein falsch negatives Ergebnis (Sensitivität 80 %). Der Anteil richtig positiver Testergebnisse an allen positiven Testergebnissen (PPW) beträgt 81,6 %.

Für die **9000 nicht Infizierten** unter den 10.000 Getesteten ergibt sich Folgendes: 8820 erhalten ein richtig negatives Ergebnis, 200 ein falsch positives Ergebnis. Von den 9020 Personen mit negativem Testergebnis sind also 8820 richtig negativ. Der Anteil richtig negativer Testergebnisse an allen negativen Testergebnissen (NPW) beträgt 97,78 %.

Das Fazit lautet, dass bei niedriger Prävalenz ein positives Testergebnis sehr wahrscheinlich falsch positiv ist, der PPW also niedrig ist. Mit Anstieg der Prävalenz steigt auch der PPW. Für den SARS-CoV-2-PCR-Test (s. S. 27) ist anzumerken, dass durch die Verwendung von mindestens 2 Zielgenen seine Testgüte hoch ist und der PPW daher kaum prävalenzabhängig gemindert wird.

Voraussetzung für die Vertrauenswürdigkeit eines Testergebnisses sind neben den genannten Testeigenschaften Sensitivität und Spezifität

– die fachgerechte Durchführung des Abstrichs und ggf. der fachgerechte Transport zum Labor
– die fachgerechte Verarbeitung des Untersuchungsmaterials im Labor.

© David Klemperer 2021

Vertiefung

Eine allgemeinverständliche und unterhaltsame Einführung in einige Fragen der Teststatistik geben Hans-Hermann Dubben und Hans-Peter Bornholdt in folgenden Büchern

- Der Hund, der Eier legt. Erkennen von Fehlinformation durch Querdenken. Kapitel 1 Ohne Panik positiv. Aussagekraft von Früherkennungsuntersuchungen
- Mit an Wahrscheinlichkeit grenzender Sicherheit: logisches Denken und Zufall: in Kapitel 7 Die Nadel im Heuhaufen (hier insbesondere zur Frage der Niedrigprävalenz).

1.5.2 Testverfahren

Abbildung 1–7 zeigt den schnellen Anstieg und Abfall der Viruslast sowie den Anstieg und Abfall der IgM-Antikörper und den Anstieg der IgG-Antikörper im Verlauf der Infektion. Im unteren Teil der Abbildung ist der Zeitraum gekennzeichnet, in dem ein PCR-Test und auch ein Antigen-Schnelltest bzw. der Antikörpertest eingesetzt werden. Bei akuter Infektion mit SARS-CoV-2 wird der Erreger direkt nachgewiesen. Bei stattgehabter, nicht mehr akuter Infektion geht es um Antikörper gegen das Virus, also um einen indirekten Nachweis.

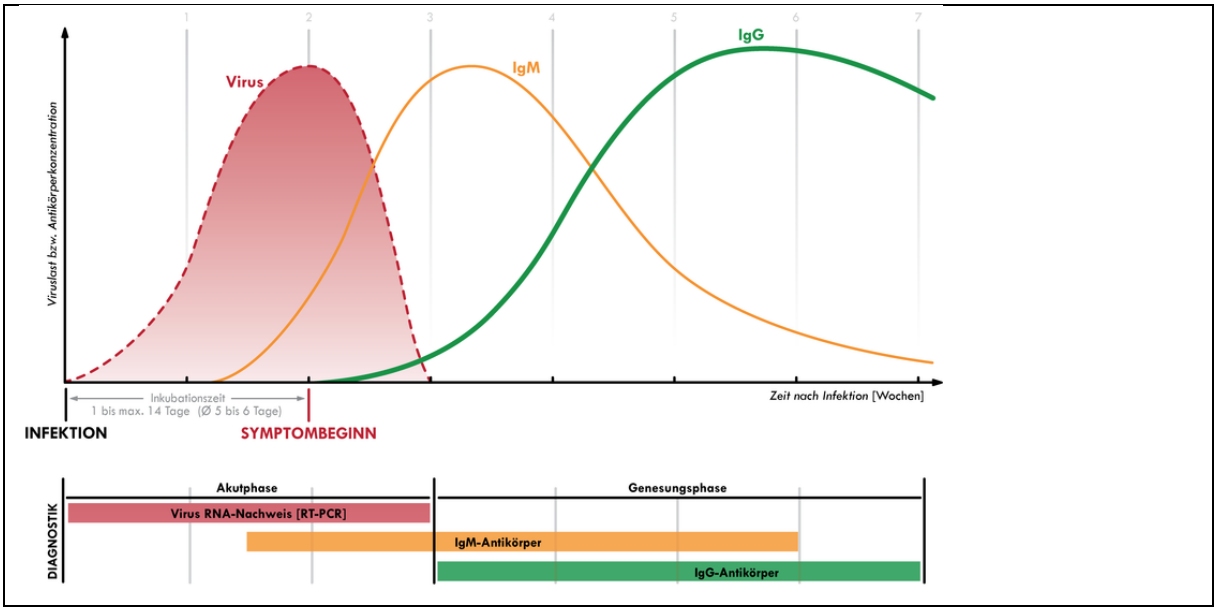


Abbildung 1–7: Viruslast, Diagnostik, Antikörper im Verlauf der Infektion.
Quelle: MVZ Institut Mikroökologie GmbH.

Virusanzucht

Bei der Virusanzucht werden virushaltige Körpermaterialien in eine Zellkultur gegeben, in der sie sich vermehren können. Dieses Verfahren ist zeitaufwändig und kompliziert und stellt hohe Sicherheitsanforderungen. Es wird daher nur in wenigen Labors durchgeführt und ist folglich als Routinetest ungeeignet.

© David Klemperer 2021

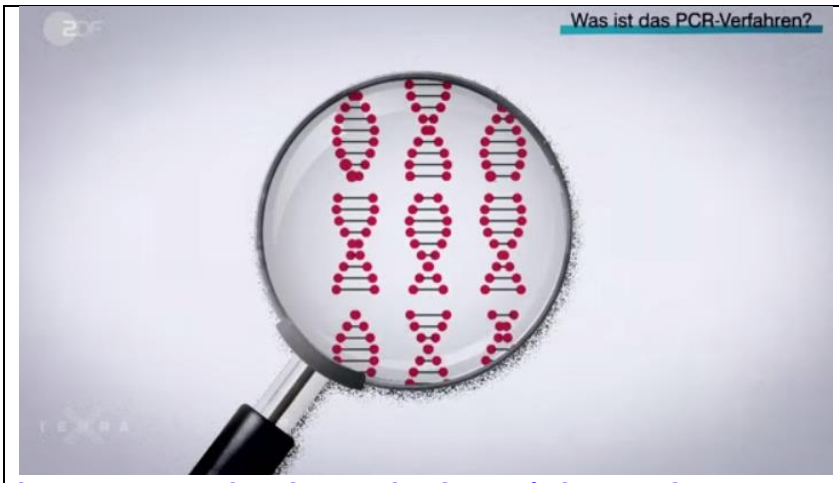
PCR-Test

Der SARS-CoV-2-PCR-Test wird häufig als Goldstandard zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 bezeichnet.

Der Test beruht auf dem Nachweis von Abschnitten (Sequenzen) der Virus-RNA, die hochspezifisch sind, also nur beim SARS-CoV-2 vorkommen. Diese Abschnitte werden als Zielgene (targets) bezeichnet. Zu den SARS-CoV-2-Zielgenen zählen das S-Gen (Spikeprotein-Gen), das N-Gen (Nukleokapsid-Protein-Gen), das RdRP-Gen (RNA-abhängige-RNA-Polymerase-Gen) und die ORF1-Region (Outer Reading Frame).

Ausgangspunkt für den SARS-CoV-2-PCR-Test ist die Validierungsstudie von Corman et al. (23.1.2020).

Für den Test wird Untersuchungsmaterial aus dem Nasenrachenraum durch Abstrich mit einem Tupfer gewonnen. Das genetische Material des Virus wird im Labor in mehreren Zyklen vervielfältig, bis es mit fluoreszierenden Stoffen sichtbar wird (Abbildung 1–8). Die Anzahl der Vervielfältigungszyklen bis zur Sichtbarkeitsschwelle gibt der Ct-Wert (engl. „cycle threshold“) an. Bei hoher Virusmenge sind dafür nur wenige Vervielfältigungszyklen erforderlich, bei niedriger Virusmenge eine höhere Zahl von Vervielfältigungszyklen. Ist der Ct-Wert also niedrig, spricht dies für eine hohe Virusmenge im Probematerial und umgekehrt. Der Ct-Wert fällt zwischen verschiedenen Laboren und je nach verwendetem Test-Kits unterschiedlich aus. Technisch wäre es möglich, Vergleichbarkeit herzustellen und eine orientierende Aussage über die Viruslast bzw. Infektiosität zu treffen, z. B. in den Kategorien hochinfektiös, niedriginfektiös und grenzwertig. Auf dieser Grundlage könnten präzisere behördliche Entscheidungen z. B. über Quarantänemaßnahmen getroffen werden. Dies wird aber bisher nicht umgesetzt, weil die Behörden es nicht fordern (NDR info. Coronaskript Folge 94, 22.6.2021, S. 17 f. https://tinyurl.com/ync7vbs6).



https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wie_funktioniert_der_PCR-Test%3F.webm

Abbildung 1–8: Erklär-Video – Was ist das PCR-Verfahren?
Quelle: Wikipedia. Copyright CC BY 4.0.

© David Klemperer 2021

Bezüglich der Zuverlässigkeit des SARS-CoV-2-PCR-Tests ist zwischen der Qualität im Labor („analytische Qualität“) und der Qualität bei der Gewinnung der Probe (Abstrich) und dem Umgang mit der Probe bis zum Eintreffen im Labor („präanalytische Qualität“) zu unterscheiden.

Die analytische Qualität wird durch den Einsatz von Tests mit 2 Zielgenen (Dual Target Test) sowie durch verpflichtende Laborringversuche sichergestellt. Sensitivität und Spezifität (s. S. 23) im Labor sind hoch.

Das Ergebnis des PCR-Tests ist vom Zeitpunkt der Probenahme im Infektionsverlauf abhängig (**Abbildung** 1–7). Einen Tag vor Symptombeginn fällt der Test bei allen Infizierten positiv aus, 4 Tage davor ist er – wegen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze – noch in 67 % falsch negativ, d. h. die meisten Infizierten erhalten ein negatives Ergebnis (Kucirka et al. 2020). 0 bis 4 Tage nach Symptombeginn entdeckt der Test das Virus in 89 % der Infizierten, 10 bis 14 Tage nach Symptombeginn bei 54 % der Infizierten. Die Anzahl der Tage bis zu einem negativen Test variiert und kann in Einzelfällen 6 Wochen und mehr betragen (Mallett et al. 4.11.2020).

Die **Spezifität** (s. S. 23) des PCR-Tests wird auf 96 % bis über 99 % geschätzt (Surkova et al. 2021, online 9.9.2020).

Das Testergebnis und mögliche Konsequenzen:

- richtig positiv: Virusmaterial vorhanden, Test positiv – eine infizierte Person wird erkannt, geeignete Maßnahmen, wie Isolation, können ergriffen werden, um die Verbreitung zu unterbinden
- falsch positiv: kein Virusmaterial vorhanden, aber Test positiv – eine nicht infizierte Person muss überflüssigerweise in Isolation
- richtig negativ: kein Virusmaterial vorhanden, Test negativ – keine zusätzlichen Maßnahmen erforderlich
- falsch negativ: Virusmaterial vorhanden, Test negativ – eine infizierte Person wird übersehen und kann die Infektion verbreiten.

Es sei betont, dass das Vorhandensein von Virusgenom im Untersuchungsmaterial keine Infektion und keine Infektiosität nachweisen kann. Für den PCR-Test gilt, wie für viele andere Tests auch, dass er im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des/der Patienten*in zu interpretieren ist.

Angewandt werden soll der PCR-Test angepasst an die aktuelle Pandemiesituation entsprechend der aktuellen Version der Nationalen Teststrategie SARS-CoV-2 (s. S. 31).

Merke

Der SARS-CoV-2-PCR-Tests untersucht die Anwesenheit von Virusmaterial, nicht die Infektion oder Ansteckungsfähigkeit der untersuchten Person. Die Prüfung der Ansteckungsfähigkeit wäre wünschenswert, um unnötige Isolation und Quarantäne zu vermeiden.

© David Klemperer 2021

Vertiefung

- Website Robert Koch-Institut. Direkter Erregernachweis durch RT-PCR. https://tinyurl.com/7juey4rw
- Österreichische Gesellschaft für und Klinische Chemie. Labordiagnostik bei Coronavirus SARS-CoV-2 https://tinyurl.com/kd3ay2nj

Abbildung 1–9: Zählen im Sommer 2021 zum Straßenbild: COVID-19-Teststationen. Berlin, Zionskirchplatz. Eigenes Foto

Lolli -Methode

Systematisches Testen gilt als ein wichtiger Beitrag zur Erfassung und zum Management des Infektionsgeschehen in Kitas und Schulen. Die Lolli-Methode kann eingesetzt werden, um eine Vielzahl von Kindern regelmäßig auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2-Infektion zu testen. Dafür wird morgens vor dem Zähneputzen oder im Morgenkreis eine Probeentnahme mit einem Tupfer durchgeführt, der wie ein Lutscher benutzt wird. Anschließend werden die Tupfer in einem Gefäß für eine PCR-Pooltestung zusammengeführt und in einem Labor untersucht (Abbildung 1–10). Die Erkennung positiver Fälle (Sensitivität) ist im Vergleich zum – unangenehmen – Abstrich aus dem Nasen-Rachenraum geringer, jedoch höher als beim Antigen-Schnelltest. Mittlere und hohe Viruslasten werden sicher erkannt. Ist der Pool-Test positiv, bleiben die Kinder am nächsten Tag zu

© David Klemperer 2021

Hause und werden einzeln getestet. In einem Testlauf in 32 Kölner Kitas erwies sich das Konzept als praktikabel, die Akzeptanz auf Seiten der Familien und des Personals war hoch (Dewald et al. 12.8.2021).

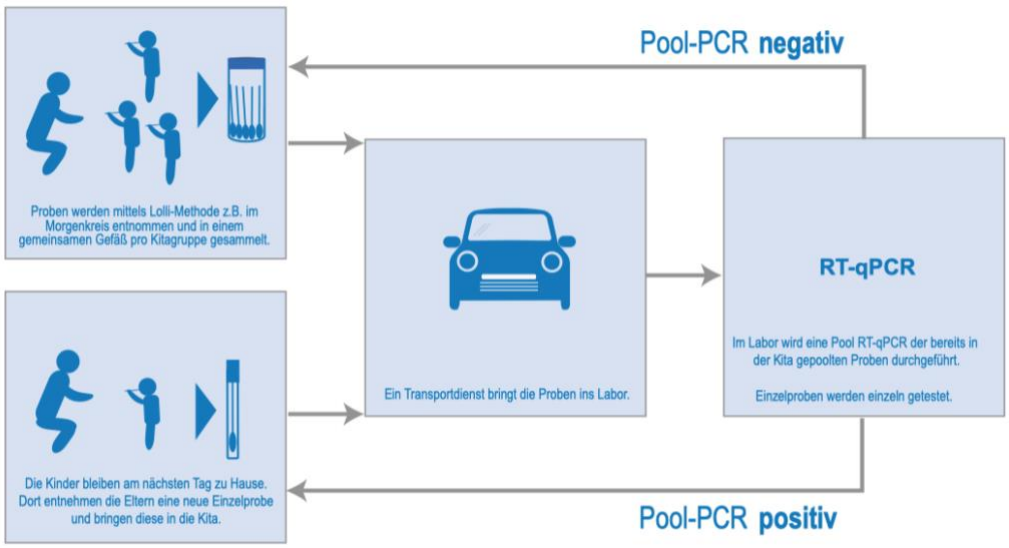


Abbildung 1–10: Durchführung der Lolli-Methode als Testkonzept. Quelle: Dewald et al.12.8.2021

SARS-CoV-2-Antigentests

Der Antigen-Test dient zum direkten Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unterscheidet zwischen dem Antigen-Test auf SARS-CoV-2 zur professionellen Anwendung („Schnelltest“) und zur Eigenanwendung („Selbsttests“). Der Schnelltest wird in einem Testzentrum („point-of-care-test“) durchgeführt. Die Inanspruchnahme der Tests ist in der Coronavirus-Testverordnung (TestV) geregelt (zuletzt geändert am 12.11.2021).

Im Vergleich zum PCR-Test ist der Antigen-Test weniger empfindlich. Ein Vielfaches an Viren im Untersuchungsmaterial ist erforderlich, damit der Test positiv wird. Die Nachweisgrenze liegt für Antigen-Schnelltests bei 10^6 (PCR-Test 10^3) RNA-Kopien pro Milliliter Probematerial. Der Test entdeckt Infizierte mit hoher Viruslast in der präsymptomatischen Phase 1 bis 3 Tage vor Symptombeginn und in den ersten 5 bis 7 Tagen der symptomatischen Phase. Bei länger als 7 Tage zurückliegendem Symptombeginn steigt die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Tests, d. h. Infizierte, die möglicherweise noch ansteckungsfähig sind, werden nicht erkannt (PEI 11.6.2021 https://tinyurl.com/5549f5fp).

Das PEI legte in Abstimmung mit dem RKI als Mindestanforderung eine Sensitivität von mindestens 80 % und eine Spezifität von mehr als 97 % fest (PEI 11.6.2021 https://tinyurl.com/5549f5fp).

Bezogen auf Infizierte (Sensitivität) muss es also bei mindestens 80 von 100 zu einem Farbumschlag kommen, bei bis zu 20 von 100 Infizierten darf das Ergebnis falsch negativ sein. Bezogen auf Nichtinfizierte (Spezifität) sind bis zu 3 von 100 falsch positive Ergebnisse zulässig.

© David Klemperer 2021

Die ersten 3 Antigen-Tests zur Eigenanwendung durch Laien ließ das am Am 24.2.2021 hat das BfArM (Selbsttests) zum Nachweis von SARS-CoV-2 zugelassen (Website BfArM https://tinyurl.com/38xsyt4d).

Eine Überprüfung von 122 in Deutschland erhältlichen Antigen-Schnelltests ergab, dass 26 Tests eine Sensitivität von weniger als 75 % aufwiesen, 4 dieser Tests versagten mit einer Sensitivität von 0 % vollständig. Die Hersteller aller 122 Tests gaben eine Sensitivität von mehr als 90 % an (Scheiblauer et al. 4.11.2021).

Bei den Antigentests handelt es sich um Medizinprodukte der IVD-Klasse (In-vitro-Diagnostika) niedrigen Risikos, die eine Marktzulassung entsprechend der aktuellen EU-Richtlinie aufgrund der Herstellerangaben ohne unabhängige Überprüfung erhalten. Die eigentlich für Mai 2022 geplante Zuordnung zur höchsten Risikoklasse, die eine externe Zertifizierung durch ein EU-Referenzlabor für die Marktzulassung erfordert, soll jedoch nach aktueller Planung der EU nicht vor 2025 vollzogen werden.

Auf die Problematik der ungezielten Testung bei niedriger Prävalenz sei verwiesen (s. S. 24).

Nationale Teststrategie

Die Nationale Teststrategie SARS-CoV-2 (Abbildung 1–11) ist Bestandteil einer Strategie nicht-pharmakologischer Interventionen zum Schutz vor SARS-CoV-2-Infektionen (s. S. 48). Die Teststrategie gründet auf der Coronavirus-Testverordnung, regelt die Priorisierung der Testdurchführung, legt den Anspruch auf Testung und die jeweilige Kostenträgerschaft fest. Die Coronavirus-Testverordnung wird fortlaufend der aktuellen Pandemiesituation angepasst (Website BMG https://tinyurl.com/7abfjc4c).

Der PCR-Test soll in erster Linie bei Personen mit respiratorischen Symptomen (Atemwegsbeschwerden) sowie bei asymptomatischen Personen mit Kontakt zu einem bestätigten COVID-19-Fall sowie bei Ausbrüchen in Einrichtungen durchgeführt werden.

Der Antigen-(Schnell-)Test ist vorgesehen für symptomlose Personen (Patient*innen, Bewohner*innen, Personal, Besucher*innen) in Umgebungen mit erhöhtem Risiko – z. B. Krankenhäuser, Altenheime – und als Teil des Sicherheitskonzepts in Schulen, mit ggf. regelmäßiger Wiederholung. Bei positivem Ergebnis soll ein PCR-Test zur Bestätigung durchgeführt werden. Die niedrigere Sensitivität im Vergleich zum PCR-Test dürfte durch das unmittelbare Vorliegen des Testergebnisses und durch wiederholte Durchführung zumindest teilweise ausgeglichen werden (Larremore et al. 2021). Die niedrige Sensitivität bedeutet, dass der Test bei asymptomatischen oder präsymptomatischen ansteckungsfähigen Personen falsch negativ ausfallen kann. Ein „Freitesten“ kann mit dem Antigen-Schnelltest daher nicht erfolgen, auch sind die üblichen Schutzmaßnahmen nach negativem Testergebnis stets weiter einzuhalten.

Vertiefung

– RKI zum Selbsttest 25.2.2021 https://tinyurl.com/26umje72

© David Klemperer 2021

– Mai Thi Nguyen-Kim. Corona im Herbst. Ändern Schnelltests alles?
  YouTube https://youtu.be/czzrPQIg54Q
  Cornavirus-Tests ab 4‘39“, Test-Statistik ab 7’52”

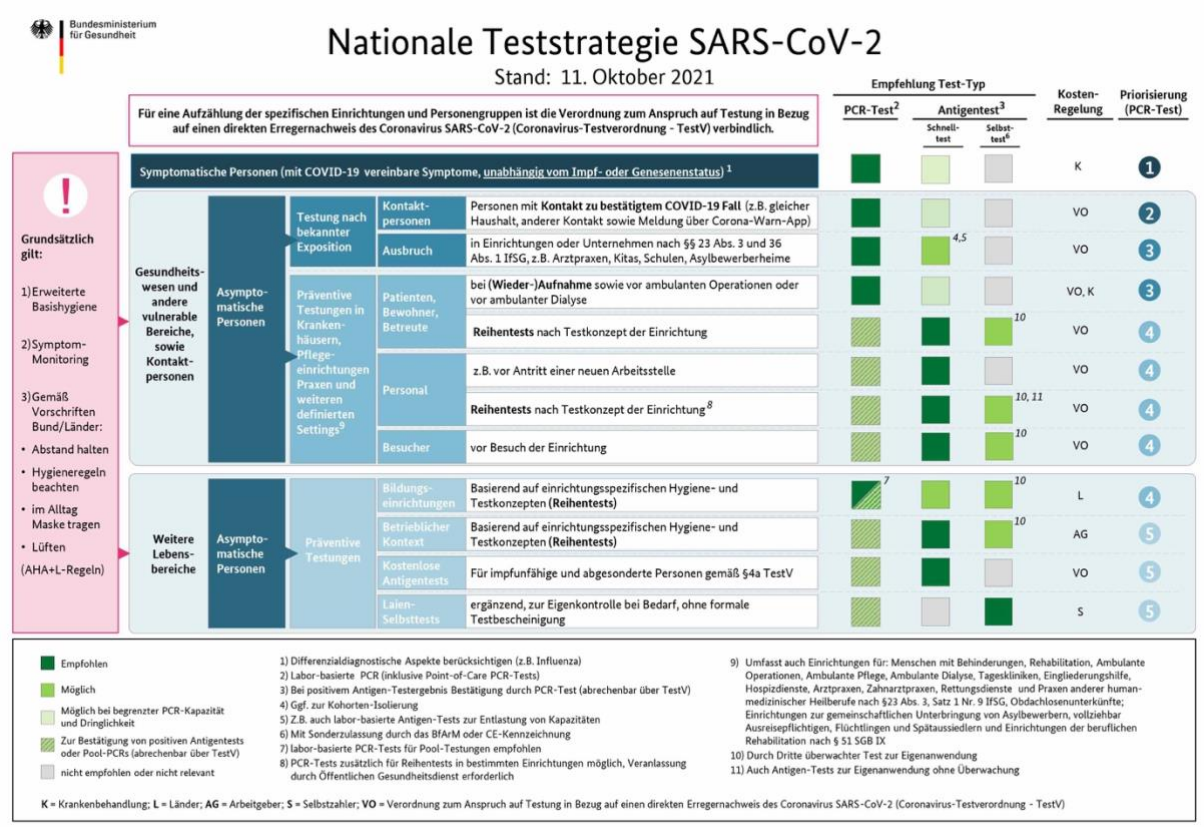


Abbildung 1–11: Nationale Teststrategie, Stand 11.10.2021 (RKI https://tinyurl.com/yypdew8j) auf Grundlage der Testverordnung vom 1.7.2021 (Bundesanzeiger https://tinyurl.com/3rfauz9p)

Antikörpertest

Antikörper (Synonym: Immunglobuline) sind Proteine, die in der Auseinandersetzung des Organismus mit einem Erreger (Antigen) gebildet werden. Durch herkömmliche Tests werden Antikörper gegen das SARS-CoV-2 bei den meisten symptomatischen Patient*innen (erst) in der 2. Woche nach Symptombeginn nachweisbar („Serokonversion“). Antikörper-Tests eignen sich daher nicht zur Diagnostik einer akuten Infektion. Eingesetzt werden sie z. Z. hauptsächlich zur Forschung, insbesondere zur Untersuchung stattgehabter Infektionen in einer Population, wie z. B. in der RKI-SOEP-Studie (s. S. 166).

Vertiefung

– Robert Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 https://tinyurl.com/sop593x
– Robert Koch-Institut. Nationale Teststrategie – wer wird in Deutschland auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet? https://tinyurl.com/yypdew8j

© David Klemperer 2021

1.6 Coronavirus-Krankheit-2019

1.6.1 Zusammenfassung

Die **Ansteckung** erfolgt von Mensch zu Mensch durch Übertragung von virushaltigen Flüssigkeitspartikeln (Tröpfchen und Aerosole) eines Infizierten in die Atemwege eines Nicht-Infizierten. Virushaltige Flüssigkeitspartikel gibt ein Infizierter durch Atmen, Sprechen, Husten und Niesen von sich. Überträger*innen können sowohl symptomatische als auch durch asymptomatische Infizierte sein. Das Virus bindet über sein Spikeprotein an Rezeptoren der Zelloberfläche (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2) und dringt in die Zellen des Nasen-Rachenraums ein.

Die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen (**Inkubationsphase**, s. S. 18) beträgt bis zu 14 Tagen, im Mittel 5 bis 6 Tage. Ein Infizierter kann 1 bis 2 Tage vor Auftreten von Symptomen bereits Andere anstecken. Die **Symptomatik** ist unspezifisch und von anderen Atemwegserkrankungen nicht sicher zu unterscheiden. Häufige Symptome sind Husten, Fieber und Schnupfen. Der **Verlauf** der Krankheit ist abhängig von Lebensalter, Risikofaktoren, Vorerkrankungen und sozioökonomischem Status.

1.6.2 Erwachsene

Bei Erwachsenen äußert sich die Infektion mit SARS-CoV-2 in leichten Fällen mit unspezifischen Symptomen wie bei einem „normalen“ Erkältungsinfekt. Das RKI nennt folgende Hauptsymptome (RKI Website Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 8, Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/bcsa3rt8):

- Husten 42%
- Fieber 26 %
- Schnupfen 31 %
- Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns 19 %
- Pneumonie 1,0 %

Als weitere Symptome werden genannt: Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie, Somnolenz.

Die Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns können über Monate anhalten, bilden sich aber bei fast allen Betroffenen zurück. In einer amerikanischen Studie hatten nach 12 Monaten 49 von 51 Patienten ihren Geruchssinn vollständig wiedererlangt (Renaud et al. 24.6.2021).

Schwere Verläufe gehen mit einer Lungenentzündung einher, die zu Lungenversagen (respiratorische Insuffizienz, ARDS) und zur Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung führen kann.

Eine Gerinnungsstörung (Koagulopathie) liegt bei schweren Verläufen häufig vor, sie kann zu Thrombosen und Embolien führen und weist auf eine ungünstige Prognose hin.

© David Klemperer 2021

Von schweren Verläufen sind in erster Linie ältere und vorerkrankte Menschen betroffen. Dies zeigt sich am deutlichsten in der Anzahl der ins Krankenhaus aufgenommenen Menschen vor Beginn der Impfkampagne Ende Dezember 2020 (Abbildung 1–12).

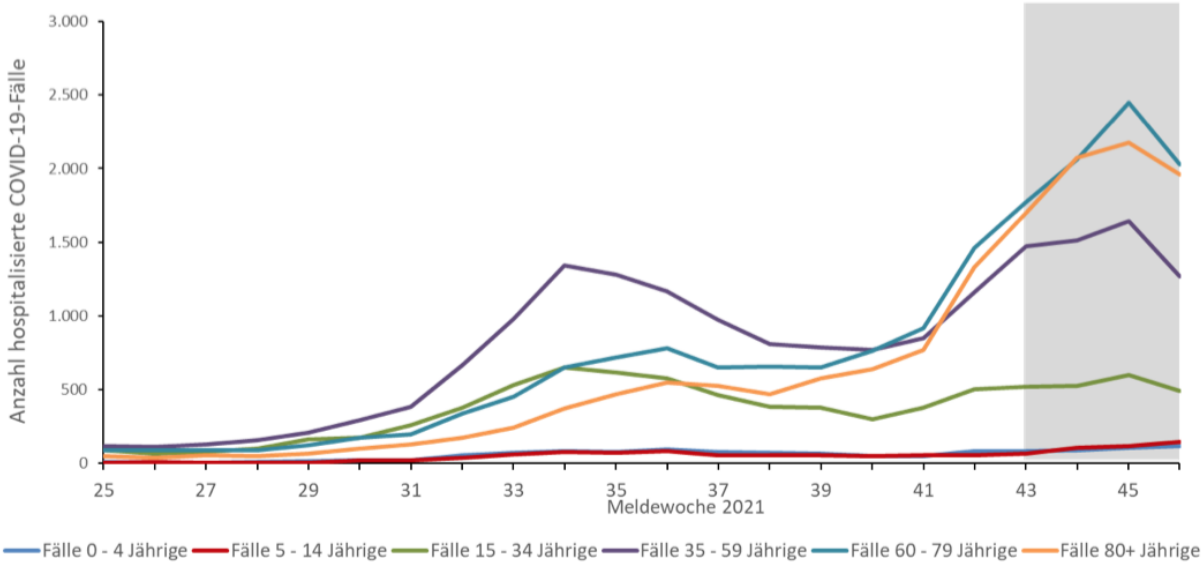


Abbildung 1–12: Anzahl der hospitalisierten COVID-19-Fälle in Deutschland nach Altersgruppen über die letzten Wochen (Hauptbild) und ab MW 37/2020 (kleinere Darstellung). Für den grau markierten Bereich ist noch mit Nachübermittlungen und damit mit einer Erhöhung der Anzahl zu rechnen. Datenstand: 24.11.2021, 0:00 Uhr. RKI. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht vom 25.11.2021, S.11.

Die verschiedenen Verlaufsformen zeigt Tabelle 1–2.

Tabelle 1–2: Verlaufsformen von COVID-19. Quelle STAKOB 16.7.2021, S. 5

Klassifikation	Definition	Symptome
Leichte Erkrankung	Keine Pneumonie	
Moderate Erkrankung	Pneumonie	Keine Symptome einer schweren Pneumonie
Schwere Erkrankung	Schwere Pneumonie	Fieber, beidseitige Lungeninfiltrate, Atemfrequenz > 30/min / schwere Luftnot / SpO2 <90-90% bei Raumluft
Kritische Erkrankung	Akutes (ARDS)	
Kritische Erkrankung	Hyperinflammation (systemische Entzündungs-reaktion des Organismus)	klinisches Bild einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks mit Multiorganversagen

© David Klemperer 2021

Das Risiko für schwere Verläufe ist bei folgenden Personengruppen erhöht (RKI Website Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 15, Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/t5t74ham):

- ältere Personen (Anstieg des Risikos ab etwa 50 bis 60 Jahren, 86 % der in Deutschland an COVID-19 Verstorbenen waren 70 Jahre oder älter)
- männliches Geschlecht
- Raucher
- adipöse (BMI > 30) und stark adipöse (BMI > 35) Menschen
- Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21)
- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen:
  - Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck)
  - chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
  - chronische Nieren- und Lebererkrankungen
  - Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
  - Krebserkrankung
  - geschwächtes Immunsystem.

Ein Risikofaktor, der mit mehreren der genannte Vorerkrankungen zusammenhängt, ist der Tabakkonsum. Das Risiko für Krankenhauseinweisung, Intensivstationsaufenthalt und Tod bei COVID-positiven Patient*innen korreliert mit der Anzahl der lebenslang konsumierten Zigaretten, gemessen in Packungsjahren (pack years). Dies ergab die Auswertung der Daten von 7102 Patient*innen der amerikanischen Cleveland Clinic. Nach Adjustierung von Alter, Ethnizität (race) und Geschlecht war das Sterberisiko für Personen mit mehr als 30 Packungsjahren knapp verdoppelt im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucher:innen (Lowe 2021).

Die meisten der Risikofaktoren für schwere Verläufe verteilen sich sozial ungleich, je niedriger der sozioökonomische Status (SES), desto höher die Belastung mit Risikofaktoren.

Vertiefung

- Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 16.7.2021 https://tinyurl.com/32ce5wrp
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 5.10.2021. AWMF; 2021 https://tinyurl.com/4hnsjn7t

1.6.3 Kinder und Jugendliche

Das Infektionsgeschehen ist bei Kindern und Jugendlichen milder als bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

- sind weniger empfänglich für die Infektion (Suszeptibilität);
- stecken andere weniger häufig an (Transmission)

© David Klemperer 2021

– erkranken weniger schwer.

Die geringe Empfänglichkeit von Kindern beruht nach aktueller Kenntnis auf der im Vergleich zu Erwachsenen stärkeren Fähigkeit der Immunzellen der oberen Atemwegwege, das Virus unschädlich zu machen (Loske et al. 7.9.2021). Bestimmte Rezeptoren der Immunzellen (Mustererkennungsrezeptoren, pattern recognition receptors) erkennen das Virus, aktivieren die Produktion von Interferonen, die eine starke Immunantwort auslösen und bekämpfen das Virus in der Frühphase der Infektion. Diese schnelle Reaktion beruht möglicherweise auf dem ständigen Trainingsmodus des Immunsystems bei Kindern, nimmt mit zunehmendem Alter ab und erklärt so die geringe Gefährlichkeit des SARS-CoV-2 für Kinder.

Eine Untersuchung, in der die humorale und zelluläre Immunität bei Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren und Erwachsenen nach SARS-CoV-2-Infektion verglichen wurde, zeigte eine deutlich stärker und länger anhaltende Reaktion bei den Kindern. Darüber hinaus scheinen Kinder, die keine SARSCoV-2-Infektion durchgemacht haben, durch Infektion mit saisonalen Beta-Coronaviren („normale“ Erkältungsviren, s. S. 10) einen relativen Schutz gegenüber dem SARS-CoV-2 zu haben (Kreuzimmunität, Dowell et al. 19.4.2021).

Empfänglichkeit und Übertragung

Die Empfänglichkeit für das SARS-CoV-2 ist bei Schulkindern niedriger als bei Erwachsenen und bei Kindern im Kindergartenalter niedriger als bei Schulkindern. Die Infektiosität von Kindern scheint niedriger zu sein als die von Erwachsenen, was vermutlich auf einer niedrigeren Viruslast beruht, die auch von älteren zu jüngeren Kindern hin abnimmt (RKI, Corona-Steckbrief, Abschnitt 17, Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/t4mahecj).

Der Anteil durchgemachter Infektionen ist in Antikörperstudien ähnlich wie bei Erwachsenen. Eine in Bayern durchgeführte Studie zeigte in der zweiten Infektionswelle bei 5,6 % der Vorschulkinder und bei 8,4 % der Schulkinder Antikörper gegen das SARS-CoV-2. Die Rate ist damit Anfang 2021 etwa 8-fach höher als am Ende der ersten Welle im Juli 2020 und etwa 3- bis 4-fach höher im Vergleich zu den durch PCR-Test erfassten Fällen. Der Anteil asymptomatischer Fälle stieg von der ersten zur zweiten Welle etwas an, bei den 1- bis 5-Jährigen von 59 % auf 68 %, bei den 6- bis 10-Jährigen von 38 % auf 51 % (Hippich et al. 2.4.2021).

Symptomatik

Eine systematische Übersichtsarbeit über 18 systematische Übersichtsarbeiten („Umbrella-Review“) schloss mehr als 34.000 Kinder und Jugendliche von 0 bis 19 Jahren mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion ein (Viner et al., 20.12.2020).

Es ergab sich folgendes Bild:

© David Klemperer 2021

- 15 bis 42 % sind asymptomatisch
- Fieber trat bei 46 bis 64,2 % auf
- Husten trat bei 32 bis 55,9 % auf
- die Kombination von Husten und Fieber trat in 30 % auf
- andere Symptome, wie Schnupfen, Halsschmerz, Durchfall und Erbrechen traten in weniger als 10 bis 20 % auf.

In einer englischen Studie, die Daten über den Verlauf eines SARS-CoV-2-Infektes bei 1734 5- bis 17-Jährigen auswertete, zeigte sich ein mit 6 Tagen kürzerer Verlauf als bei Erwachsenen. Als Symptome traten auf: Kopfschmerzen (62 %), Mattigkeit (55 %), Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns Fieber (38 %), Husten (26 %). Nur 1,8 % hatten nach 56 Tagen noch Beschwerden (Molteni et al. 3.8.2021).

Atemwegsinfekte sind bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, mit 8 bis 10 Episoden pro Jahr häufig. Husten und Fieber (für sich allein oder in Kombination) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für COVID-19, während Schnupfen und Halsschmerz eher auf andere Viren hinweisen.

Die Leitliniengruppe der Leitlinie „Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen“ hat im Expertenkonsens den Verdacht auf COVID-19 definiert mit

- Fieber über 38,0 °C
- reduziertem Allgemeinzustand
- trockenem Husten
- ausgeprägten gastrointestinalen Symptomen und
- Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns.

Diese Kriterien wurden in Abwägung von Nutzen (Verhinderung von Infektionen und weiteren Fällen von Quarantäne) und Schaden (Folgen der Quarantäne) getroffen (AWMF 1.2.2021, S. 11).

Krankheitsschwere und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Die Krankheitsbilder und Verläufe von stationär aufgenommenen Kindern mit COVID-19 werden seit dem 17.3.2021 in ein Register der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) aufgenommen und in wöchentlichem Abstand veröffentlicht (dgpi.de/covid-19-survey-update). Bis zum 28.11.2021 waren 2114 Kinder mit detaillierten klinischen Verläufen erfasst, von denen 99 (5 %) auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten.

Die Altersverteilung zeigt Abbildung 1–13.

© David Klemperer 2021

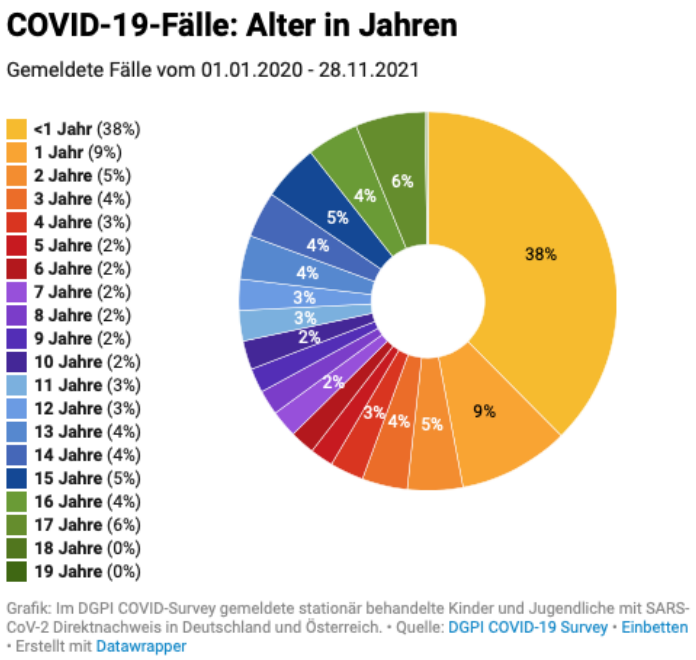


Abbildung 1–13: Altersverteilung der stationär aufgenommenen Kinder mit COVID-19. Datengrundlage: Gemeldete Fälle von 1.1.2020 bis 28.11.2021. Quelle: DGPU COVID-19-Survey https://dgpi.de/aktuelles/covid-19/

85 der 1659 Kinder (5 %) mussten auf einer Intensivstation behandelt werden.

Der Verlauf der im Krankenhaus behandelten Kinder war weit überwiegend günstig. Knapp ¾ wurden vollständig geheilt („restitutio ad integrum“) entlassen, ein knappes Viertel mit Restsymptomen (Abbildung 1–14). Bis zum 17.4.2021 war bei 4 Kindern COVID-19 als Todesursache festgestellt worden (DGPI 2021).

Bezieht man diese Zahlen auf die Gesamtheit der etwa 14 Millionen Kinder und Jugendlichen, wird deutlich, dass die Gefährdung dieser Altersgruppe durch das SARS-CoV-2 eher gering ist. 1 Kind von 10.000 musste im Krankenhaus behandelt werden, 4 von 14 Mio. (0,00002 %) starben.

Andere Risiken ermöglichen die Einordnung des COVID-19-Risikos. In der Grippesaison 2018/19 wurden den Angaben des RKI zufolge 7461 Kinder unter 14 Jahren mit Influenza im Krankenhaus behandelt, von denen 9 verstarben. 2019 wurden 55 Kinder bei Verkehrsunfällen getötet, 25 Kinder erlitten den Ertrinkungstod (DPGI 2021).

© David Klemperer 2021

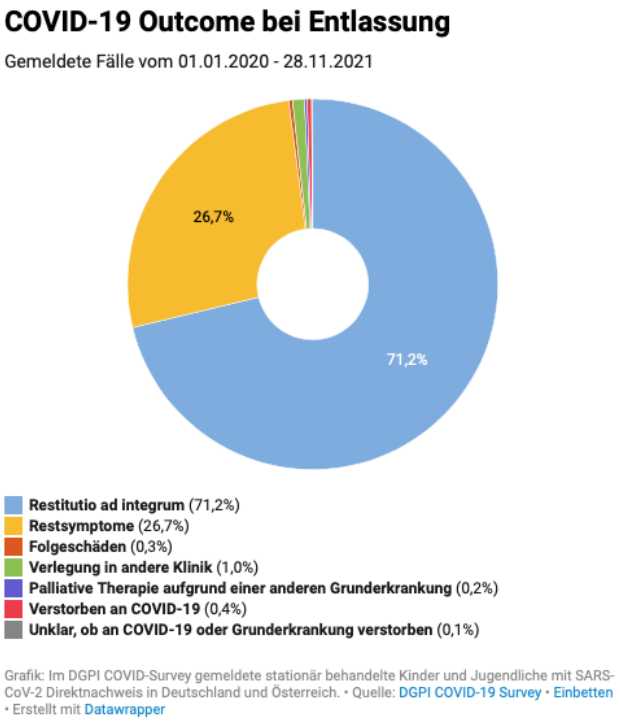


Abbildung 1–14: Outcome bei Entlassung.
Datengrundlage Gemeldete Fälle von 01.01.2020 – 28.11.2021. Quelle: DGPI COVID-19 Survey

In einer internationalen Studie wurden Daten aus elektronischen Patientenakten von 627 Patient*innen unter 21 Jahren ausgewertet, die in 27 Krankenhäusern in 6 Ländern mit einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion behandelt wurden. Die Altersgruppe der 0- bis 2-Jährigen war stärker betroffen als die anderen Altersgruppen. Insgesamt zeigten sich bei den Laborwerten erhöhte Entzündungszeichen und veränderte Blutgerinnungswerte. Als Komplikationen traten bei 15 % Herzrhythmusstörungen auf, bei 13 % eine Lungenentzündung und bei 10 % Lungenversagen; 4 Kinder starben (Bourgeois et al. 11.6.2021). Die standardisierte Erfassung und Auswertung von Daten in elektronischen Patientenakten in einer großen Zahl von Einrichtungen gilt als eine Methode, mit der ergänzendes Wissen insbesondere bei selten vorkommenden Krankheiten hervorgebracht werden kann.

Die STIKO hat auf Grundlage der vorliegenden Studien u.a. folgende Risikofaktoren für einen schweren Verlauf identifiziert: Adipositas, angeborene oder erworbene Immunschwäche, bestimmte angeborene Herzfehler, schwere Herzschwäche, schwerer Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie), chronische Niereninsuffizienz, chronische neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen, bösartige Tumorerkrankungen, Trisomie 21, Diabetes mellitus (STIKO 10.6.2021).

Multisystemisches Entzündungssyndrom

Im April 2020, während der ersten SARS-CoV-2-Pandemiewelle, fiel ein neuartiges Krankheitsbild bei Kindern und Jugendlichen auf, das als „Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2“ (PIMS-TS) bezeichnet wird (auch: Multiple inflammatory syndrome in children, MIS-C). Beschreibung und Definition des Krankheitsbildes haben noch vorläufigen

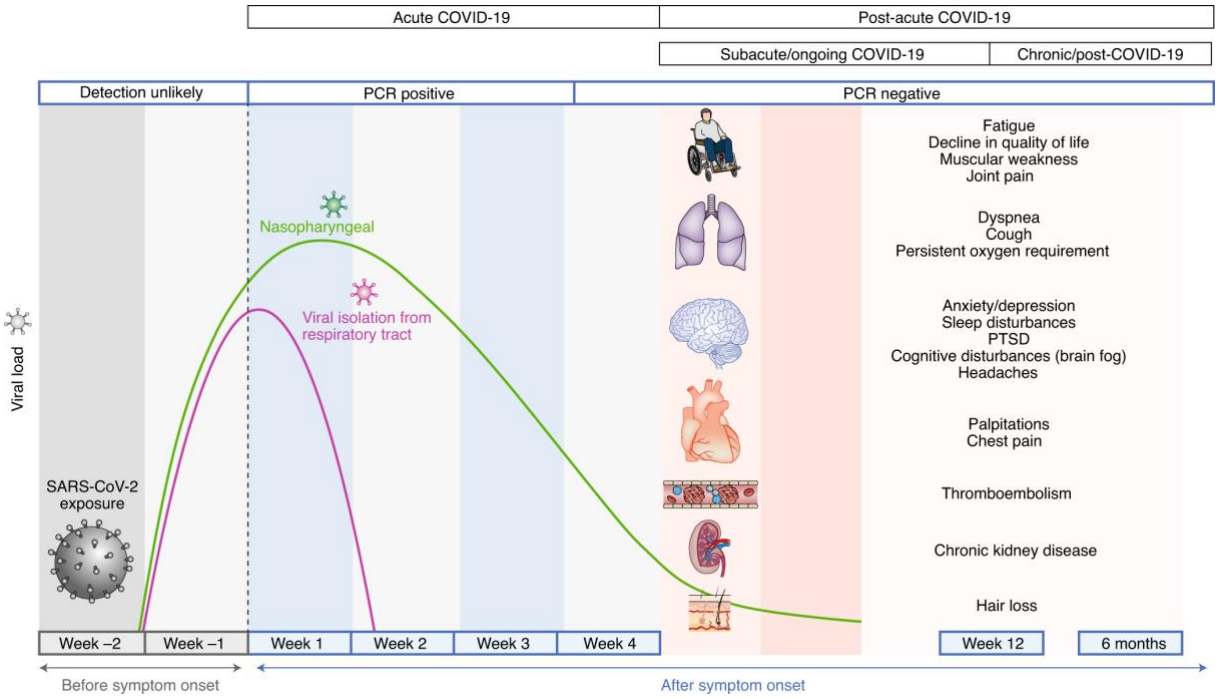
© David Klemperer 2021

Charakter. Es handelt sich um ein entzündliches Geschehen mehrerer Organsysteme im zeitlichen Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion. Es bestehen Ähnlichkeiten, aber auch Unterschiede zum Kawasaki-Syndrom (Wikipedia https://tinyurl.com/6psr8fxn).
PIMS-TS wird vermutet, wenn Kindern 2 bis 4 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion unspezifische Symptome wie Fieber oder Bauchschmerz oder Symptome des Magen-Darm-Trakts oder der Atemwege oder neurologische Symptome in Verbindung mit erhöhten Entzündungswerten im Blut zeigen (Harwood et al. 2021).
Der Verlauf der Erkrankung scheint weitgehend gutartig zu sein. Von 46 Kindern einer Londoner Kinderklinik, die zwischen April und September 2020 die Diagnose PIMS-TS erhalten hatten, überlebten alle, bei 45 waren die Entzündungszeichen verschwunden und die Gesundheit weitgehend wiederhergestellt. 30 der 46 Kinder waren männlich, 37 stammten aus einer ethnischen Minderheit und 8 wiesen Vorerkrankungen auf (Penner et al. 24.5.2021).
Inzidenzspitzen von PIMS-TS traten bisher etwa 2 bis 5 Wochen nach Inzidenzspitzen von COVID-19 auf. In einer amerikanischen Studie wird die Inzidenz mit 2,1 Fällen auf 100.00 Kindern angegeben (Belay et al. 6.4.2021). Es dürfte sich also um ein seltenes Krankheitsbild handeln.
Im Register der DGPI wurden zwischen dem 27.5.2020 und 11.7. 2021 383 Kinder und Jugendliche gemeldet, die die Falldefinition der WHO erfüllten (Website DGPI https://dgpi.de/pims-survey-update).

Zum Post-COVID-Syndrom bei Kindern s. S. 42.

1.6.4 Post-COVID-Syndrom

Die akute Erkrankung dauert bis zu 4 Wochen. Symptome, die mehr als 4 Wochen anhalten oder verzögert nach mehr als 4 Wochen auftreten, werden als Post-COVID-Syndrom (PCS, auch: Long COVID) bezeichnet (Abbildung 1–15).



© David Klemperer 2021

Abbildung 1–15: Post-COVID-Syndrom. aus: Nalbandian et al. 22.3.2021, Nachdruck mit Genehmigung von Springer Nature

Das Phänomen lang anhaltender Beschwerden ist bereits aus der SARS-Epidemie 2002 und dem MERS-Ausbruch 2021 (s. S. 9) bekannt sowie von anderen Viruserkrankungen, wie z. B. Influenza und Pfeifferschem Drüsenfieber (Infektiöse Mononucleose).

Eine Reihe von pathophysiologischen Mechanismen werden für das PCS diskutiert, so direkte Wirkungen des Virus, Verletzung des Endothels (Innenhaut der Blutgefäße), Verletzungen von Nervenfasern, Fehlregulation des Immunsystems, Hyperinflammation (systemische Entzündungsreaktion des Organismus) und Gerinnungsstörungen mit Thrombosen und Embolien.

Studien zum PCS liefern sehr unterschiedliche Ergebnisse zur Häufigkeit des PCS und zur Art und der Anzahl der Beschwerden. Gründe dafür sind u.a.

- fehlende Einheitlichkeit bei der Definition des PCS
- Fehlen geeigneter und normierter Messinstrumente
- Unterschiede in der Art und Größe der Patientengruppen
- Unterschiedliche Messzeitpunkte
- fehlende Vergleichsgruppen

Wenig aussagekräftig sind insbesondere Studien ohne Vergleichsgruppen.
Eine wegweisende französische Studie mit Daten von 26.823 Teilnehmern kam zum Ergebnis, dass viele Menschen anhaltende Beschwerden angeben, die davon überzeugt sind, eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht zu haben, aber einen negativen Antikörpertest gegen SARS-CoV-2 aufweisen und somit fälschlich glauben, COVID-19 durchgemacht zu haben. Wesentliche Unterschiede in der Häufigkeit der berichteten Beschwerden zur Gruppe, die COVID-19 tatsächlich durchgemacht hatte, fanden sich nicht bis auf Geruchs- und Geschmacksstörungen in der COVID-19-Gruppe (Matta et al. 8.11.2021).

PCS bei Erwachsenen

Der Anteil der von PCS betroffenen COVID-19-Erkrankten liegt bei Erwachsenen in einer Übersicht von Studien zwischen 32,6 % und 87,4 % (Nalbandian et al. 22.3.2021).

Zu den sehr häufig berichteten Beschwerden zählen Müdigkeit (Fatigue), Kurzatmigkeit, Leistungseinschränkung, Kopfschmerzen, Riech- und Schmeckstörungen. Häufig berichtet werden u.a. Husten Schlafstörungen, depressive Verstimmung, Angstsymptomatik, Schmerzen Konzentrationsstörungen und Haarausfall. Selten berichtet werden Lähmungen und Sensibilitätsstörungen, Schwindel, Übelkeit, Durchfall, Appetitverlust, Tinnitus, Ohrenschmerzen Stimmverlust und Herzstolpern (DGP 12.7.2021, S. 59). Das Beschwerdebild ist also insgesamt bunt.

© David Klemperer 2021

PCS bei Kindern

Bei Kindern verläuft die SARS-CoV-2-Infektion in der Regel milder als bei Erwachsenen. Bisherige Studien lassen längere Verläufe und anhaltende Symptome eher als Ausnahme erscheinen.

In einer Schweizer Studie wurden 109 Kinder mit SARS-CoV-2-Antikörpern mit 1246 negativ getesteten Kindern verglichen. Dazu war im Oktober und November 2020 der SARS-CoV-2-Antikörperstatus bei Schüler*innen in 55 zufällig ausgewählten Schulen im Kanton Zürich bestimmt worden. 12 Wochen nach dem Test gaben 4 der 109 seropositiven Kinder (4 %) ein oder mehrere anhaltende Symptome an, hingegen 28 der 1246 seronegativen Kinder (2 %) (Radtke et al. 15.7.2021).

Auch in der bereits erwähnten Studie von Molteni et al. (3.8.2021) lagen bei nur 25 (1,8 %) von 1379 Kindern nach 56 Tagen noch Beschwerden vor. Hier zeigte sich, dass auch bei einem kleinen Anteil von Kindern mit Nicht-COVID-19-Erkältungsinfekten Symptome länger anhalten können.

Long Covid – ein Hype?

Es bestehen begründete Zweifel, dass die meisten der anhaltenden Beschwerden, die nach COVID- 19 angegeben werden, ursächlich mit der Infektion zusammenhängen. Vergleichende Studien von Personen nach Infektion mit Personen ohne Infektion zeigen kaum Unterschiede, zeigen, Studien ohne Vergleichsgruppe sind dagegen wenig aussagekräftig.

Vertiefung

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. Stand 12.07.2021. 2021 Stand 12.07.2021. https://tinyurl.com/cf3n3sp4
- Nalbandian et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601-15. 22.3.2021

1.6.5 Schwangerschaft

Schwangere haben im Vergleich zu Nicht-Schwangeren weniger ausgeprägte Symptome, ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 (Intensivstationsaufenthalt, Beatmung, Tod) und ein höheres Risiko für eine Frühgeburt. Ein höherer Anteil der Neugeborenen wird auf der Intensivstation behandelt, ohne dass jedoch das Sterblichkeitsrisiko erhöht wäre. Begleiterkrankungen wie Diabetes und Hypertonie sowie höheres Alter und Adipositas stellen Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe dar (Allotey et al. 1.9.2020).

Das CRONOS-(COVID-19 Related Obstetric and Neonatal Outcome Study) Register der Deutschen Gesellschaft für Perinatalmedizin (https://tinyurl.com/uan23ke8) erfasste bis zum 2.9.2021 2923 Schwangere von denen 112 an COVID- 19 erkrankt waren. In Zusammenschau mit internationaler

© David Klemperer 2021

Literatur bestehen im Vergleich zu nicht an COVID-19 erkrankten Schwangeren erhöhte Risiken für Sterblichkeit, intensivmedizinische Behandlung, Beatmung, Frühgeburt, Totgeburt, Präeklampsie (mit erhöhtem Blutdruck einhergehende Schwangerschaftskomplikation) und Thromboembolien (DGPM 3.5.2021 https://tinyurl.com/sxj8w9vj):

In einer amerikanischen Studie wurden die elektronischen Krankenakten von 489.471 zur Entbindung eingewiesener Schwangerer aus 703 Krankenhäusern ausgewertet (Ko et al. 15.7.2021). Darunter befanden sich 6550 Patientinnen mit einer COVID-19-Diagnose. Im Vergleich zu den nicht an COVID-19 Erkrankten wurden folgende Risikoerhöhungen beobachtet:

Tabelle 1–3: Komplikationen bei Schwangeren mit COVID-19 im Vergleich zu Schwangeren ohne COVID-19

Komplikation	adjustiertes relatives Risiko
akutes Atemnotsyndrom	34,4
Tod	17
Beatmung	12,7
Schock	5,1
Aufnahme auf die Intensivstation	3,6
akutes Nierenversagen	3,5
Thromboembolien	2,7
kardiale Komplikationen	2,2
vorzeitige Wehen mit Frühgeburt	1,2

Eine amerikanische Kohortenstudie mit 706 schwangeren Frauen mit und 1424 ohne COVID-19-Diagnose erbrachte vergleichbare Ergebnisse mit erhöhten Risiken für Präeklampsie und Eklampsie, schweren Verlauf, Intensivstationsaufenthalt, mütterliche Mortalität, Frühgeburt, Kaiserschnitt und – anders als in der Studie von Allotey et al. – erhöhter Morbidität und Mortalität der Neugeborenen (Villar et al. 22.4.2021).

In einer englischen Kohortenstudie zeigte sich der Anteil der Totgeborenen bei SARS-CoV-2-infizierten Müttern doppelt so hoch im Vergleich zu Totgeburten bei nicht-infizierten Müttern (8,5 vs. 3,4 pro Tausend), Frühgeburten waren doppelt so häufig (Gurol-Urganci 19.5.2021).

Im zeitlichen Zusammenhang mit den Lockdown-Maßnahmen ist die Zahl der Frühgeburten trotz des erhöhten Risikos bei SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft in mehreren Ländern deutlich zurückgegangen, wie Studien aus Irland, Dänemark und den Niederlanden zeigen. Dies kehrt den langjährigen Trend des Anstiegs der Frühgeburten in den meisten reichen Ländern um (aerzteblatt.de 19.10.2020 https://tinyurl.com/258aedn4). Die Gründe dafür sind unklar.

Zur Frage der Impfung in der Schwangerschaft s. S. 116.

© David Klemperer 2021

1.6.6 COVID-19 und sozioökonomischer Status

COVID-19 und soziale Ungleichheiten

Abschnitt 1.6.3 behandelt Unterschiede in der Inzidenz, der Schwere des Verlaufs und der Mortalität von COVID-19 in verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Abschnitt 2.4.3 behandelt die Auswirkungen der Pandemie auf das Einkommen und Unterschiede in den Bewältigungsmöglichkeiten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen.

Hinweise für höhere Infektionsraten, schwerere Verläufe und erhöhte Sterblichkeit bei niedrigerem sozioökonomischem Status gibt eine am 9.10.2020 erschienene systematische Übersichtsarbeit (Wachtler 2020). In diese Arbeit gingen 44 Studien ein, von denen die meisten Preprints waren, also noch keine Peer Review durchlaufen hatten. 28 Studien bezogen sich auf die USA, 16 auf Großbritannien und eine Studie auf Deutschland. Ausgewertet wurden die Studienendpunkte Inzidenz und Prävalenz der SARS-CoV-2-Infektion, stationäre Behandlung, Behandlung auf der Intensivstation und Mortalität in Verbindung mit COVID-19. Die soziale Lage wurde in den meisten Studien mit regionalen Maßen und in einigen Studien mit individuellen Maßen erfasst.

Einer Untersuchung der Ausbreitung der Pandemie anhand der RKI-COVID-19-Fälle zeigte, dass sich das Virus in der 1. Lockdown-Periode (16.-31.3.2020) von wohlhabenden ländlichen Kreisen in Süddeutschland in ärmere städtische und in landwirtschaftlich geprägte Kreise ausbreitete. In der 2. Lockdown-Periode (1.-15.4.2020) verstärkten sich die sozialen Unterschiede, die wohlhabenden Kreise erschienen besser geschützt. Die Bevölkerungsdichte schien kein Risikofaktor zu sein (Preprint Doblhammer 22.12.2020).

Eine deutsche Studie auf Grundlage von Krankenkassendaten der AOK Rheinland/Hamburg weist unterschiedliche Risiken für Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit COVID-19 auf. Im Vergleich zu regulär Erwerbstätigen ist die Wahrscheinlichkeit für Langzeitarbeitslose fast verdoppelt, für Empfänger von ALG I und für Niedriglohnverdiener um etwa 30 % erhöht (Wahrendorf et al. 2021). Vom 31.8.2020 bis 10.1.2021 (Meldewoche 36/2020 bis 1/2021) stieg die mit COVID-19 verbundene Mortalität stark an, es verstarben etwa 42.000 Menschen. Dabei war die Mortalität in Regionen, in denen die Bevölkerung bezüglich Bildung, Beschäftigung und Einkommen stärker benachteiligt ist, um 50 bis 70 % höher als in den Regionen mit geringer Deprivation (Abbildung 1–16). Der dazu herangezogene Deprivationsindex gewichtet diese drei Indikatoren auf Ebene der 401 Landkreise und kreisfreien Städte (Hoebel et al. 16.4.2021).

© David Klemperer 2021

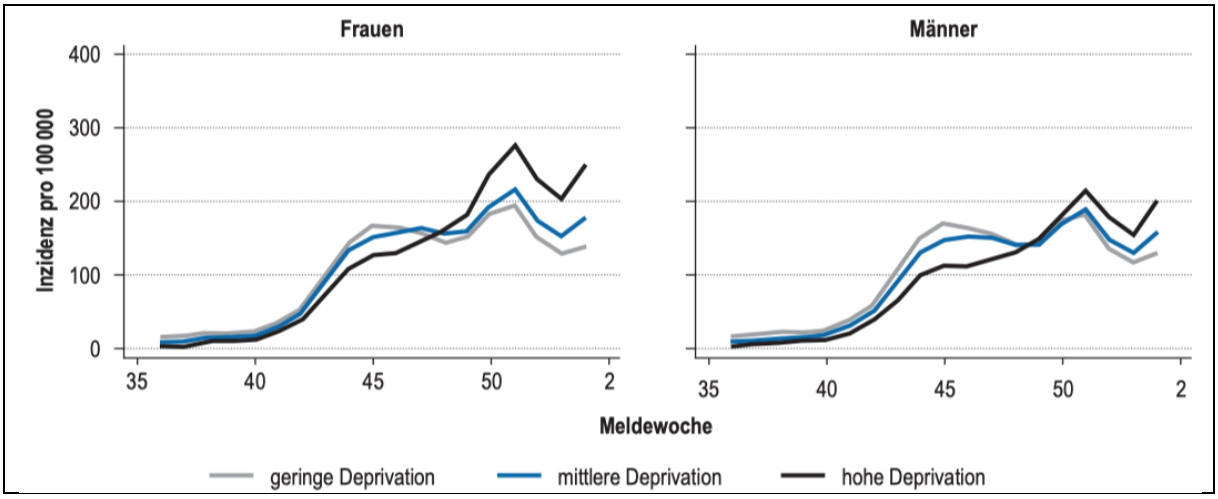


Abbildung 1–16: COVID-19-verbundene Sterblichkeit nach regionaler sozialer Benachteiligung (Deprivation) und Sterbewoche im Herbst und Winter 2020/2021.
Quelle: Hoebel et al. 16.4.2021

Eine schottische Studie hat die Sterblichkeit von COVID-19- Patient*innen auf Intensivstationen in Verbindung mit der sozialen Situation ihres Wohnortes untersucht (Lone et al. 15.12.2020). Mit dem Scottish Index of Multiple Deprivation 2020 (https://simd.scot) wird Schottland anhand von Daten zu Einkommen, Beschäftigung, Bildung, Gesundheit, Zugang zu öffentlichen Dienstleistungen, Kriminalität und Wohnen kleinräumig in etwa 7000 Bezirke mit jeweils 700 bis 800 Einwohnern entsprechend ihrem Wohlstandsniveau eingeteilt. Im Vergleich zum oberen (günstigsten) Fünftel der Bezirke ist die Sterblichkeit für Patient*innen aus dem unteren (ungünstigsten) Fünftel um fast 80 % erhöht, auch nach statistischem Ausgleich (Adjustierung) der prognoserelevanten Variablen Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen. Offensichtliche Ursache dafür ist die unzureichende Infrastruktur für eine intensivmedizinische Versorgung in den benachteiligten Bezirken.

Die amerikanischen CDC berichten über unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für die Infektion, den Krankenhausaufenthalt und die Mortalität in Verbindung mit dem SARS-CoV-2 für verschiedene Bevölkerungsgruppen nach ethnischer Zugehörigkeit (Abbildung 1–17). Deutlich wird die stärkere Betroffenheit von sozial benachteiligten ethnischen Gruppen im Vergleich zur weißen nicht-hispanischen Bevölkerung.

Rate ratios compared to White, Non-Hispanic persons	American Indian or Alaska Native, Non-Hispanic persons	Asian, Non-Hispanic persons	Black or African American, Non-Hispanic persons	Hispanic or Latino persons
Cases[1]	1.6x	0.7x	1.1x	2.0x
Hospitalization[2]	3.3x	1.0x	2.9x	2.8x
Death[3]	2.4x	1.0x	1.9x	2.3x

© David Klemperer 2021

Abbildung 1–17: COVID-19 – Ungleiche Betroffenheit für Infektion, Krankenhausaufenthalt und Tod nach ethnischer Gruppe, Stand 26.5.2021. (Website CDC https://tinyurl.com/vs2h5vwy)

Als mögliche soziale Ursachen für die ungleiche Betroffenheit sind zu nennen (Burström und Tao 2020):

- Unterschiede in der Exposition gegenüber dem Virus, z. B.:
  - beengte Wohnverhältnisse und Mehrgenerationen-Haushalte
  - erhöhte arbeitsbedingte Exposition durch Niedriglohn-Jobs in Bereichen wie Gesundheit, Soziales, Reinigung, Transport
  - Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel zur Arbeitsstelle
  - prekäre Beschäftigung, Fehlen von Sozialversicherung
  - Mangel an finanziellen Mitteln, um bei Krankheit zu Hause zu bleiben.
- Unterschiede in der Anfälligkeit gegenüber der Infektion, z. B.:
  - höhere Anfälligkeit für Personen mit schlechtem Gesundheits- und Ernährungsstatus, chronischen Krankheiten und verhaltensassoziierten Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht – alles Merkmale, die sozial ungleich verteilt sind mit stärkerer Betroffenheit der unteren sozialen Statusgruppen.
- Unterschiede in den Auswirkungen der Krankheit, z. B.:
  - höheres Risiko für Arbeitslosigkeit für Personen im Niedriglohnbereich, für prekär Beschäftigte, für Personen mit geringen finanziellen Spielräumen. Arbeitslosigkeit steht in Verbindung mit schlechter seelischer Gesundheit, erhöhtem Alkohol- und Substanzkonsum und häuslicher Gewalt.

Abbildung 1–18: Kleine Fahrstühle in Hochhäusern: erhöhtes Infektionsrisiko.
Berlin-Marzahn, Mai 2021, eigenes Foto

© David Klemperer 2021

COVID-19 und sozio-ökonomischer Status

Die Inzidenz, die Schwere des Verlaufs und die Mortalität von COVID-19 unterscheiden sich zwischen Gruppen von unterschiedlichem sozio-ökonomischem Status. Soziale Benachteiligung in unterschiedlichen Formen geht mit höheren Krankheits- und Sterberisiken einher.

In einer englischen Studie zeigten sich auch eine unterschiedliche Betroffenheit entsprechend der Ethnizität. Die Autor*innen werteten die Daten von 17 Mio. Patienten des NHS aus, die über die OpenSAFELY-Plattform (https://www.opensafely.org) verfügbar sind. In dieser Plattform sind die pseudonymisierten elektronischen Patientenakten von 58 Mio. NHS-Patienten gespeichert. Die Patienten wurden nach selbst angegebener Ethnizität in 16 Kategorien eingeteilt. Im Vergleich zu der sich als „weiß“ bezeichnenden Gruppe zeigten sich erhöhte Risiken bei ethnischen Minderheiten für einen positiven Test auf SARS-CoV-2, Krankenhausaufenthalt, Aufenthalt auf einer Intensivstation und Tod. Innerhalb der ethnischen Gruppen bestand eine große Variabilität (Mathur 30.4.2021).

Vertiefung

- Marmot M et al. Build Back Fairer: The COVID-19 Marmot Review. The Pandemic, Socioeconomic and Health Inequalities in England. London: Institute of Health Equity; 15.12.2020. https://tinyurl.com/yacj3jwp
- Wachtler, B. et al. (2020). Socioeconomic inequalities and COVID-19 – A review of the current international literature. Journal of Health Monitoring, 5(S7), 3-17 https://tinyurl.com/yxh78ek2

© David Klemperer 2021

2 Nichtpharmakologische Interventionen zum Infektionsschutz

Nichtpharmakologische Interventionen (NPI) zum Infektionsschutz im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie sind präventive Interventionen mit dem Ziel, die Zahl der Infektionen, der Erkrankungen und der Todesfälle in einer Bevölkerung zu begrenzen. NPIs umfassen das Testen, Nachverfolgen und Isolieren, die AHA-L-Maßnahmen (Abbildung 2–1) sowie die verschiedenen Maßnahmen genereller Kontaktbeschränkungen. Insgesamt steht ein „Werkzeugkasten“ an Interventionen zur Verfügung, mit denen auf das jeweilige Infektionsgeschehen reagiert werden kann. NPIs sind Public Health-Interventionen, die auf wissenschaftlicher Evidenz beruhen sollten (s. S. 173).

2.1 Nachverfolgung und Absonderung

Testen, Nachverfolgen und Isolieren („Testing – Tracing – Isolating“, TTI) sind Kernbestandteil jeder Pandemie-Strategie. Zuständig ist der Öffentliche Gesundheitsdienst, der fachlich, personell und kommunikationstechnisch ausreichend ausgestattet und zu schneller Reaktion in der Lage sein sollte.

2.1.1 Testen

Tests dienen dazu, Infektionsfälle zu identifizieren. Im Falle einer Epidemie bzw. Pandemie ist festzulegen, wer getestet werden soll. In der Nationalen Teststrategie SARS-CoV-2 sind Kriterien für die Allgemeinbevölkerung, für Personen in Einrichtungen (z. B. Krankenhäuser, Altenheime) und für Einreisende aus Risikogebieten festgelegt. Bei der Festlegung der Strategie sind u. a. die Laborkapazitäten, die Testgüte (s. S. 23) der jeweiligen Tests und die Kostenträgerschaft zu berücksichtigen. Der aktuelle Stand ist in der Coronavirus-Testverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 8.3.2021 dargelegt (https://tinyurl.com/vza6vm4).

2.1.2 Kontaktpersonennachverfolgung (contact tracing)

Kontaktperson ist eine Person im Umfeld eines Infizierten bzw. Erkrankten, bei der die Möglichkeit einer Ansteckung besteht. Der Infizierte bzw. Erkrankte wird als Index-Fall bezeichnet. Eine Person mit unmittelbarem Kontakt zum Index-Fall wird als Kontaktperson I. Grades bezeichnet. Personen mit unmittelbarem Kontakt zu einer Kontaktperson I. Grades werden als Kontaktpersonen II. Grades bezeichnet (RKI 2015, S. 82). Die Nachverfolgung bis hin zu Kontaktpersonen III. Grades – in Verbindung mit konsequenter Isolation und gezielten Lockdowns – dürfte wesentlich zur Unterdrückung der Pandemie in Vietnam (s. S. 167) beigetragen haben (Abbildung 2–1).

© David Klemperer 2021

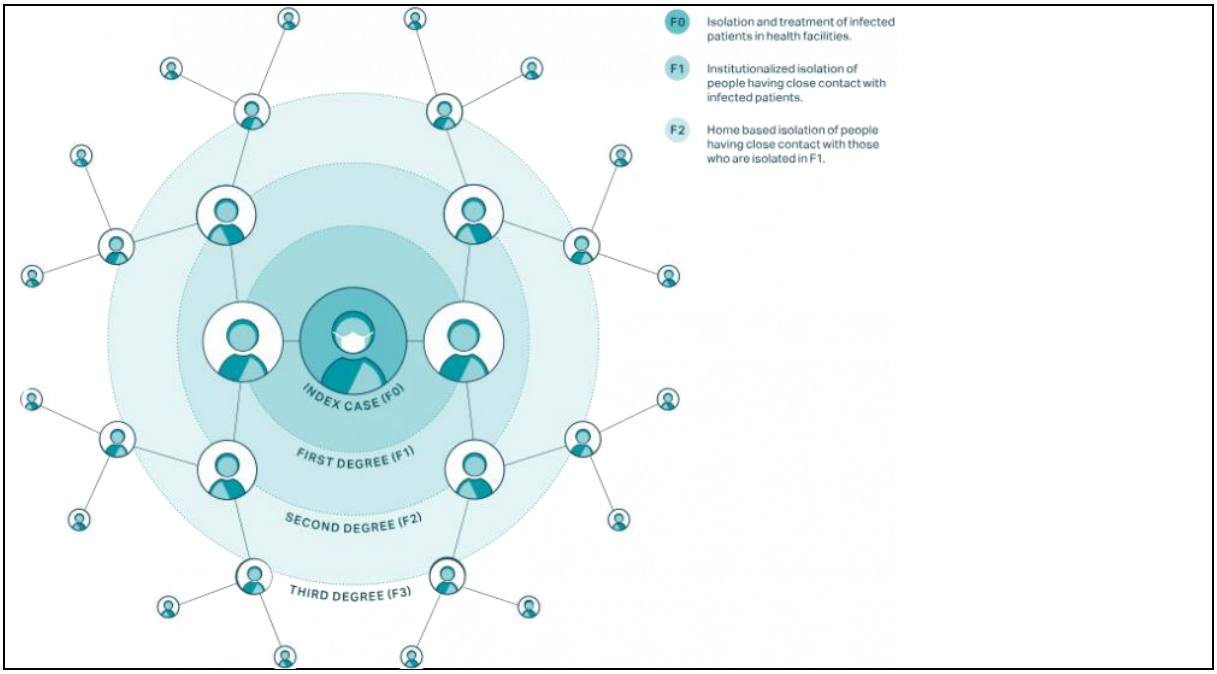


Abbildung 2–1: Kontaktpersonennachverfolgung bis zu Kontaktpersonen III. Grades in Vietnam. Quelle: Pollack et al. 30.6.2020. Copyright CC BY 4.0.

Je nach Enge, Dauer und näheren Umständen des Kontaktes unterscheidet das RKI nach höherem (Kategorie I) und geringerem Infektionsrisiko (Kategorie II).

Die Rückwärtsermittlung sucht die mögliche Infektionsquelle eines bestätigten Falles. Die Vorwärtsermittlung sucht nach möglichen Übertragungen durch den bestätigten Fall. Besonders lohnend ist die Ermittlung von Ausbruchsherden bzw. Clustern.

Kontaktpersonennachverfolgung haben unter der Bezeichnung Umgebungsuntersuchungen eine lange und erfolgreiche Tradition z. B. im Bereich der Tuberkulose, aber auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten. Zur Unterstützung der personell unterbesetzten Gesundheitsämter bei dieser Aufgabe hat das RKI im Frühjahr 2020 500 Studierende der Medizin oder anderer Gesundheitsberufe zu sog. Containment Scouts ausgebildet (https://tinyurl.com/y2vtfz89).

Vertiefung

- RKI. Kontaktpersonen-Nachverfolgung bei Infektionen durch SARS-CoV-2 https://tinyurl.com/yxqplsjh
- RKI. Infografik Kontaktpersonennachverfolgung bei SARS-CoV-2-Infektionen. https://tinyurl.com/wjfl4pa

2.1.3 Absonderung

Testen und Kontaktpersonennachverfolgung tragen erst zur Minderung von Übertragungen bei, wenn Personen, die Überträger sein könnten, abgesondert werden.

© David Klemperer 2021

Isolierung ist eine Maßnahme für Infizierte, die vom Gesundheitsamt angeordnet wird und den Zeitraum der Infektiosität abdecken sollte.
Für die SARS-CoV-2-Infektion gilt, dass die Infektiosität nach Symptombeginn im Durchschnitt 5 bis 7 Tage beträgt, wobei die Stärke der Infektiosität abnimmt.

– RKI. Hinweise zum ambulanten Management von COVID-19-Verdachtsfällen und leicht erkrankten bestätigten COVID-19-Patient*innen (Website RKI https://tinyurl.com/qlgahu6)

Quarantäne ist eine Maßnahme für symptomlose Personen, die infiziert sein könnten, weil sie mit einem/einer Infizierten Kontakt hatten. Die Dauer der Quarantäne sollte den Zeitraum der Infektiosität abdecken. Während der Quarantäne wird beobachtet, ob Symptome auftreten. Tritt im Verlauf die Krankheit auf, folgt die Isolierung.

Vertiefung

– RKI. Merkblatt für Betroffene (Kontaktpersonen). Coronavirus und häusliche Quarantäne. Stand 23.10.2020 https://tinyurl.com/yydjpyhy

---

Merke

Für die Eindämmung der SARS-CoV-2-Infektion gilt derzeit von Seiten des RKI

– für Erkrankte und für Virusausscheider (Virusnachweis im PCR-Test) eine Isolation von mindestens 10 Tagen sowie
– für Personen, bei denen ein höheres Ansteckungsrisiko („Kontaktpersonen der Kategorie I“) besteht, eine Quarantäne von 14 Tagen ab dem letzten Kontakt mit einem laborbestätigten Fall, der zu diesem Zeitpunkt noch ansteckungsfähig sein kann.

2.2 Abstandsregel, Kontaktbeschränkungen, Mund-Nase-Schutz

Abstandsregel, Kontaktbeschränkungen und Mund-Nase-Schutz stehen bei den NPIs im Vordergrund. Der gemeinsame Wirkmechanismus dieser Maßnahmen besteht in der Minderung oder Vermeidung der Aufnahme von virushaltigen Tröpfchen und Aerosolen. Die AHA+L-Regel (Abbildung 2–2) fügt Hygiene und Lüften hinzu.

© David Klemperer 2021

Abbildung 2–2 Die AHA-L-Regel

Die Evidenz zur Wirksamkeit von NPIs stützte zu Beginn der Pandemie auf allgemeine Erfahrungen aus Hygiene, Virologie, Epidemiologie und aus Epidemien u.a. mit dem Influenzavirus, dem Ebolavirus und den SARS-Viren. Auch im Herbst 2021 ist die Sicherheit der Evidenz zu NPIs immer noch überwiegend niedrig bis sehr niedrig, was auf den Mangel und die Konzeption und Qualität der verfügbaren Studien zurückzuführen ist (Stratil et al. 16.9.2021, s. a. Anschnitt 2.3). Die bestverfügbare Evidenz ergibt sich aus dem Zusammenfügen der wenigen RCTs, natürlichen Experimenten, Beobachtungsstudien, Modellstudien und auch Laborstudien, z. B. zum Filterverhalten verschiedener Maskentypen (s. S. 61 ff.).

2.2.1 Abstandsregel und Kontaktbeschränkungen

Die Einhaltung eines Abstandes zu anderen Personen von mindestens 1,5 m und die Beschränkung von Kontakten („physical/social distancing“, Abbildung 2–3) sollen dem Eigen- und Fremdschutz dienen. Vor allem in Innenräumen mindert Abstand das Risiko der Inhalation von virushaltigen Tröpfchen und Aerosolen, die eine infizierte Person akut von sich gibt. Gegenüber Aerosolen, die sich in nicht gelüfteten Innenräumen gleichmäßig verteilen, dürften Abstandsregeln eher wirkungslos sein. Im Außenbereich verdünnen sich die virushaltigen Artikel. In der Annahme, dass sich SARS-CoV-2-haltige Aerosole wie Zigarettenrauch verbreiten, würde ein sicherer Abstand einer Distanz zu einer Raucher:in entsprechen, ab der kein Zigarettenrauch mehr wahrzunehmen ist (Prather et al 26.1.2020).

Die Auswertung von 37 nicht-randomisierten Studien zu SARS-CoV-2, SARS-CoV und MERS-CoV wies auf eine wahrscheinlich starke Minderung von Virusinfektionen bei einem Abstand von 1 m hin (Chu et al. 2020).

Eine als Ereignisstudie (https://de.wikipedia.org/wiki/Ereignisstudie www.de) konzipierte Untersuchung nutzte den Umstand, dass Abstandregel und Kontaktbeschränkungen im März 2020 in den

© David Klemperer 2021

Bundesländern zeitlich versetzt eingeführt wurden. Eine Analyse auf Ebene der 401 Kreise ergab, dass bei Einführung von Abstandregel und Kontaktbeschränkungen die individuelle Mobilität stark abnahm, ebenso die Zahl der bestätigten COVID-19-Fälle und der COVID-19-Todesfälle. Den Schätzungen zufolge wurden in den 3 Wochen bis zum 2.4.2020 84 % (n=499.300) der COVID-19-Fälle und 66 % (n=5400) der Todesfälle verhindert, die ohne Abstandregel und Kontaktbeschränkungen aufgetreten wären (Glogowsky et al. 22.9.2021).

Abbildung 2–3: Sicher wirksam: Abstand halten.
Quelle: Kampagne der Berliner Verkehrsbetriebe, eigene Fotos

2.2.2 Mund-Nase-Schutz

Ein Mund-Nase-Schutz (MNS) ist eine physikalische Barriere für die Absonderung und Aufnahme virushaltiger Tröpfchen und Aerosole über die Atemluft (Abbildung 2–4). Die Ausbreitung größerer Partikel (>5 µm) wird wirkungsvoll unterdrückt, die Ausbreitung kleinerer Partikel (<5 µm) wird abgeschwächt.

© David Klemperer 2021

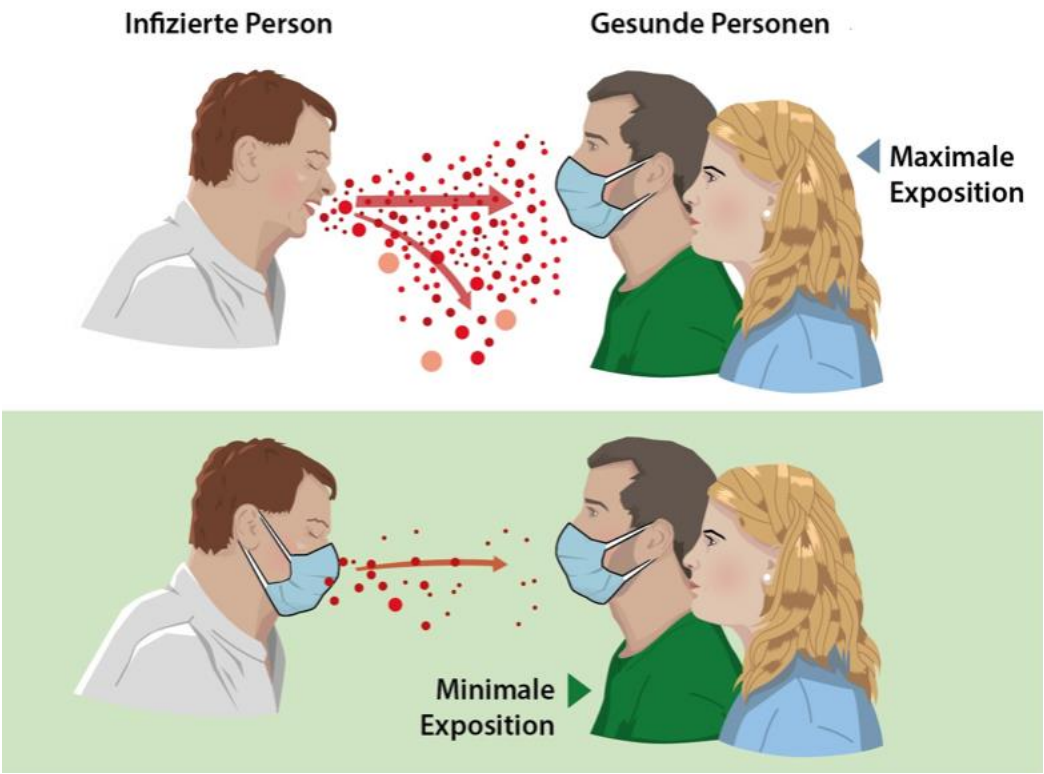


Abbildung 2–4: Wirkungsweise eines Mund-Nase-Schutzes
Quelle: Umweltbundesamt, in Anlehnung an Altounian/Science in Prather at al. 2020
https://tinyurl.com/yjj6t872

Der MNS soll zwei Funktionen erfüllen:

– Fremdschutz: Ist der/die Träger*in infektiös, sollen Personen in der nahen Umgebung vor der Aufnahme virushaltiger Tröpfchen und Aerosole geschützt werden.
– Eigenschutz: Der/die Träger*in soll vor der Einatmung virushaltiger Tröpfchen und Aerosole infizierter Personen geschützt werden.

Die Wirksamkeit eines MNS hängt von verschiedenen Faktoren ab. Je höher die Wahrscheinlichkeit der Anwesenheit von infektiösen Tröpfchen und Aerosolen, desto eher ist Wirksamkeit zu erwarten, in Einrichtungen des Gesundheitswesens also eher als im Stadtpark. Weiterhin sind die Art der Maske und das korrekte Tragen von Bedeutung.

Die Wirksamkeit des MNS ist in Verbindung mit der Pflicht, ihn in bestimmten Bereichen zu tragen, Gegenstand bisweilen heftiger Kontroversen mit teils polemisch vorgebrachten Aussagen („Die Maske: Symbol der Unterwerfung“). Es handelt sich um eine typische Situation, in der Politik auf Grundlage begrenzter Evidenz weitgehende Entscheidungen zu treffen hatte.

Zu unterscheiden sind folgende Arten von Masken:

Alltagsmasken (auch Stoffmasken, community masks, Do-it-yourself/DIY-Masken): Die Schutzwirkung besteht in einer Minderung des Auswurfs und des Einatmens von Tröpfchen sowie in einer Umlenkung und Abbremsung der Atemluft, sodass die durch den Stoff nach außen dringenden Aerosole in

© David Klemperer 2021

Körpernähe bleiben und aufgrund der Thermik der Körperwärme in Räumen in Richtung Decke schweben. Eine Schutzwirkung besteht also, obwohl Aerosole zu einem wesentlichen Anteil kleiner als 5 Mikrometer sind und die Maschenweite der Alltagsmasken deutlich darüber liegt, wie erste Ergebnisse des Projekts „Aeromask“ des Deutschen Zentrums für Luftfahrt und Raumfahrt zeigen (https://tinyurl.com/y5vsk99z).

Medizinische Gesichtsmasken (auch: OP-Masken) sind Medizinprodukte, die in erster Linie dem Fremdschutz dienen, aber in geringerem Maße auch den Träger der Maske schützen.

Partikelfiltrierende Halbmasken (filtering face piece, FFP) dienen im Arbeitsschutz zum Schutz des Trägers vor Partikeln, Tröpfchen und Aerosolen. Masken ohne Ausatemventil filtern sowohl die Ausatemluft wie die eingeatmete Luft, dienen daher sowohl dem Eigen- als auch dem Fremdschutz. FFP2-Masken filtern mindestens 94 %, FFP3-Masken mindestens 99 % der Testaerosole. Masken mit Ausatemventil konterkarieren im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 den Fremdschutz und sollten nur im Arbeitsschutz (außerhalb von SARS-CoV-2) eingesetzt werden.

N95-Masken sind ebenfalls partikelfiltrierende Masken, sie entsprechen einem Standard der US-Arbeitsschutzbehörde NIOSH und gelten als vergleichbar mit FFP2-Masken.

Das Wissen über die Effekte von MNS aus randomisierten kontrollierten Studien (s. S. 175) ist begrenzt und widersprüchlich. Eine systematische Übersichtsarbeit (Cochrane Review https://tinyurl.com/9tr2cjr4) über 67 randomisierte kontrollierte Studien, die bis zum 1.4.2020 veröffentlicht waren und sich auf die Influenza bezogen (Jefferson et al. 20.11.2020), dokumentiert in erster Linie das Fehlen von Evidenz aus experimentellen Studien für pandemische Situationen, unzureichende Größe der Studien und geringe Verlässlichkeit der Ergebnisse bzw. hohes Risiko für Bias (Verzerrung).

Daher stützt sich das aktuelle Wissen über die Schutzwirkung von MNS wesentlich auf Beobachtungsstudien, Laborexperimente und Modellierungen.

Der Maskenpflicht in Kindergärten und Schulen ist in den USA ein politischer und ideologischer Streitpunkt. Dies führte dazu, dass es seit Beginn des Schuljahrs 2021/2022 Schulbezirke mit und ohne Maskenpflicht gibt. Im Sinne eines „natürlichen Experiments“ gibt der Vergleich von COVID-19-Fällen in den jeweiligen Bezirken Hinweise auf die Wirksamkeit der Maskenpflicht. Zwei Studien, die am 24.9.2021 im Morbidity and Mortality Weekly Report der CDC erschienen sind, beschäftigen sich mit dieser Frage.

An 21 % der 1020 öffentlichen Schulen in 2 Bezirken (Maricopa und Pima) des Bundesstaates Arizona bestand zu Schuljahresbeginn für Schüler:innen, Lehrer:innen und Angestellte die Pflicht, innerhalb der Schulgebäude eine Maske zu tragen, an 48% bestand keine Maskenpflicht, 31 % führten sie etwa 15 Tage nach Schulbeginn ein. Innerhalb von 14 Tagen und mindestens 7 Tage nach Unterrichtsbeginn wurden 191 Ausbrüche – definiert als das Auftreten von 2 oder mehr laborbestätigten COVID-19-Fällen in einer Schule – gemeldet, davon 16 (8,4 %) in Schulen mit Maskenpflicht, 62 (32,5 %) in Schulen mit verzögerter Maskenpflicht und 113 (59,1 %) in Schulen

© David Klemperer 2021

ohne Maskenpflicht. Die Wahrscheinlichkeit (odds ratio) eines COVID-19-Ausbruchs war in Schulen ohne Maskenpflicht 3,5-mal höher als in Schulen mit Maskenpflicht (Jehn et al. 24.9.2021).

In einer weiteren Studie wurde USA-weit der Anstieg der COVID-19-Raten bei Kindern und Jugendlichen bis 17 Jahre (Fälle pro 100.000 pro Tag) in 198 Bezirken mit und 322 Bezirken ohne Maskenpflicht vor (1 bis 7 Tage) und nach (7 bis 13 Tage) Schulbeginn verglichen. In Bezirken ohne Maskenpflicht stieg die Zahl der COVID-19-Fälle durchschnittlich um 34,85 Fälle, in Bezirken ohne Maskenpflicht nur um 16,32 Fälle. Strukturelle Unterschiede, wie unterschiedliche Impfquoten und unterschiedliche Bevölkerungsdichte61 wurden in den Berechnungen berücksichtigt (Budzyn et al. 24.9.2021).

Abbildung 2–5: Maskenpflicht und Mindestabstand auch auf Langeoog.
Eigenes Foto, Oktober 2021

Die Studie eines internationalen Teams um Forschende des Max-Planck-Instituts für Chemie in Mainz zeigt die Abhängigkeit der Schutzwirkung chirurgischer Masken bzw. FFP2-Masken von den Umgebungsbedingungen. Die Anzahl der in die Umgebungsluft ausgeatmeten Viren unterscheidet sich entsprechend dem Infektionsstadium um Dimensionen. Entsprechend unterscheidet sich auch die von anderen Anwesenden eingeatmete Virusmenge, die ab einem bestimmten Wert zur Ansteckung führt. Bei virenarmer Umgebungsluft reicht die etwa 50%ige Filterwirkung von chirurgischen Masken, um vor dem Einatmen einer ansteckenden Virusmenge zu schützen. In virenreichen Innenräumen mit hoher Infektionswahrscheinlichkeit sind Masken mit höherer Filterwirkung erforderlich, sie verlieren aber mit Zunahme der Viruskonzentration an Wirksamkeit. Daher sollte die eingeatmete Virusmenge durch zusätzliche Schutzmaßnahmen wie Abstandhalten und Lüften reduziert werden. Zur Senkung der Reproduktionszahl für die SARS-CoV-2-Infektion von 3 auf unter eins sei es erforderlich, dass mindestens 60 bis 70 % der Menschen chirurgische Masken oder 40 % FFP2-Masken korrekt anwenden (Cheng et al. 20.5.2021)

© David Klemperer 2021

Fischer et al. (2020) untersuchten die Filterwirkung von 14 Gesichtsmasken aus unterschiedlichen Materialien. Gemessen wurde die Tröpfchenzahl bei fünfmaligem Sprechen des Satzes „Stay healthy people“, wobei der Durchschnittswert pro Maske aus 10 Wiederholungen gebildet wurde. Ohne Gesichtsmaske wurden 960 Tröpfchen gezählt, dieser Wert wurde als 1,0 bzw. 100 % gesetzt. Die geringste Tröpfchendurchlässigkeit erzielte eine angepasste N95-Maske (entspricht der EU-Norm FFP2). Die in Deutschland häufig getragenen einlagigen Baumwollmasken waren etwas weniger, aber immer noch sehr effektiv, während eine Maske aus Vlies die Zahl der Tröpfchen nicht minderte, sondern sogar vermehrte, weil hier die größeren Tröpfchen zu vielen kleineren zerstieben (Abbildung 2–6 und Abbildung 2–7).

Chu et al. (2020) kommen in einer systematischen Übersichtsarbeit über 172 Beobachtungsstudien, von denen 44 in eine Metaanalyse eingingen, zum Ergebnis, dass sowohl ein Sicherheitsabstand von 1 m oder mehr als auch Mund-Nase-Schutz unterschiedlicher Beschaffenheit die Übertragung des Virus deutlich mindern. Für beide Maßnahmen fanden sich keine nennenswerten Risiken. Die hinzugezogenen Studien beziehen sich auf frühere Erfahrungen mit dem SARS-Coronavirus und dem MERS-Coronavirus (s. S. 10).

Abbildung 2–6: Unterschiedliche Maskentypen.
Quelle: Fischer et al. 2020. Copyright CC BY 4.0.

© David Klemperer 2021

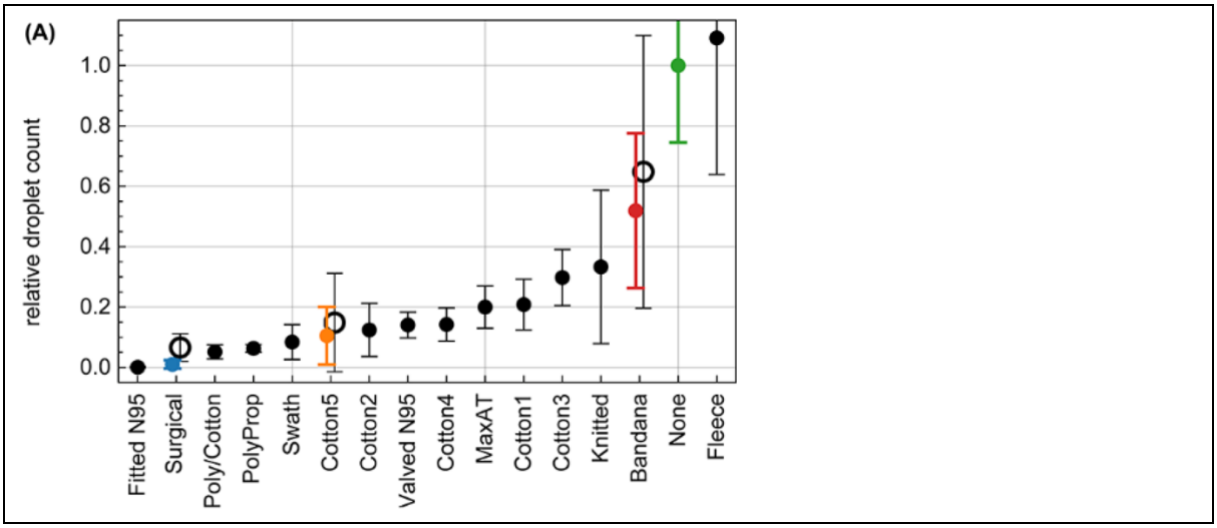
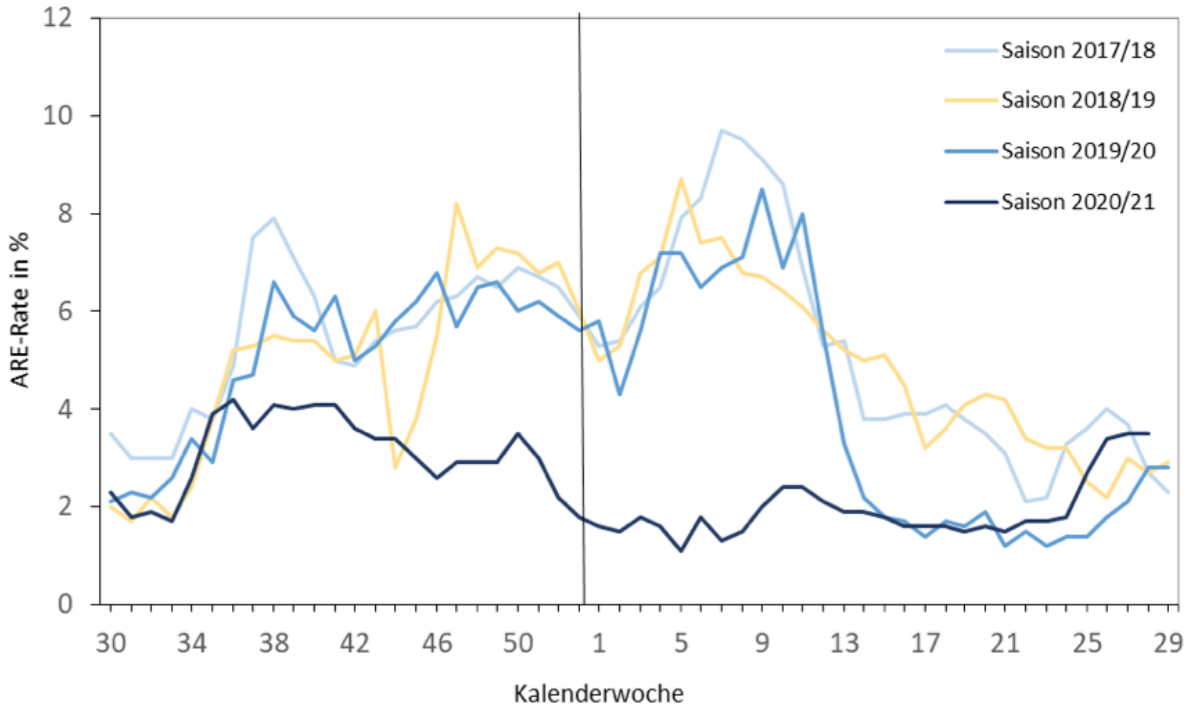


Abbildung 2–7: Tröpfchendurchlässigkeit beim fünfmaligen Sprechen des Satzes „Stay healthy people“ mit unterschiedlichen Gesichtsmasken. Tröpfchenzahl ohne Maske 1.0
Quelle: Fischer et al. 2020. Copyright CC BY 4.0

Als deutliche Belege für die Wirksamkeit von Mund-Nase-Schutz und weiteren NPI können die saisonal auftretenden Krankheitsfälle von akuten Atemwegserkrankungen (akute Atemwegserkrankungen, ARE) bei Erwachsenen und Kindern angesehen werden.

Der Vergleich der Anteile der Personen, die von ARE betroffen waren, zeigt für die Saison 2020/2021 Werte deutlich unter denen der 3 Vorsaisons (Abbildung 2–8).



© David Klemperer 2021

Abbildung 2–8: Vergleich der für die Bevölkerung in Deutschland geschätzten ARE- Raten (in Prozent) in den Saisons 2017/18 bis 2020/21, bis 28. KW 2021. Der schwarze, senkrechte Strich markiert den Jahreswechsel. Quelle: RKI. Arbeitsgemeinschaft Influenza. Kalenderwoche 25 bis 28 / 19.6. bis 16.7.2021 https://tinyurl.com/fcrxx4j3

Das Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) ist weltweit der häufigste Erreger von Atemwegsinfektionen bei Kindern bis 2 Jahren. Das Virus ist hochansteckend, die meisten Kinder machen die Infektion in ihren erste 2 durch. Die Infektion tritt üblicherweise im Herbst und Winter jeden Jahres auf. Bei einem Teil der erkrankten Kinder ist wegen der Schwere des Verlaufs eine Krankenhausbehandlung erforderlich. Die Ergebnisse der PCR-Tests eines New Yorker Krankenhauslabors auf RSV bei 0- bis 18-Jährigen für den Zeitraum Januar 2016 bis Mai 2021 zeigt, dass im typischen Zeitraum in 2020/2021 kaum RSV-Fälle auftraten, jedoch untypischerweise ab Februar 2021 (Abbildung 2–9).

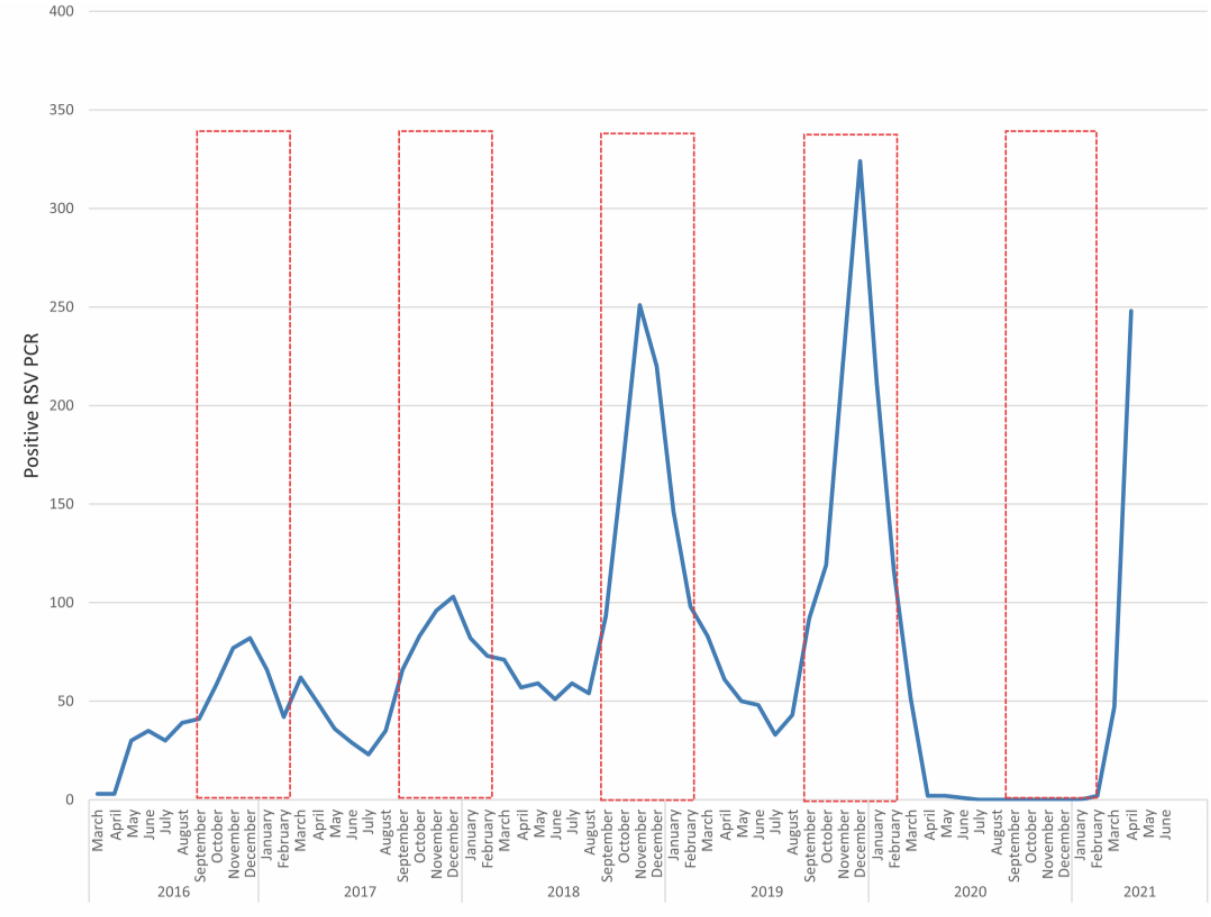


Abbildung 2–9: Positive PCR-Tests auf RSV von 2016 bis 2021. Die gestrichelten roten Kästen bezeichnen die typische RSV-Saison von September bis Februar jeden Jahres. Es zeigt sich ein minimales Auftreten der Infektion in der Saison 2020/2021 mit einem Anstieg im März außerhalb der Saison. Quelle: Agha und Avner 2021

© David Klemperer 2021

Auch in Deutschland waren in der Saison 2020/2021 kaum RSV-Fälle zu verzeichnen. In 3 großen pädiatrischen Zentren in Norddeutschland musste kein einziges Kind wegen einer RSV-Infektion stationär aufgenommen werden; in der Saison 2017/18 waren es noch 115 Kinder, 2018/19 159 Kinder und 2019/20 126 Kinder (Abbildung 2–10 (Lange et al. 11.8.2021). Die aktuelle Saison 2021/2022 begann in Deutschland mit einer Infektionswelle bereits im September und der Erkrankung auch von 3- bis 5-Jährigen, die hier offensichtlich die Infektion nachholen, die durch die Lockdown-Maßnahmen in der Saison 2020/2021 vermieden wurden (aerzteblatt.de 27.10.2021 https://tinyurl.com/y2w3bvsd).

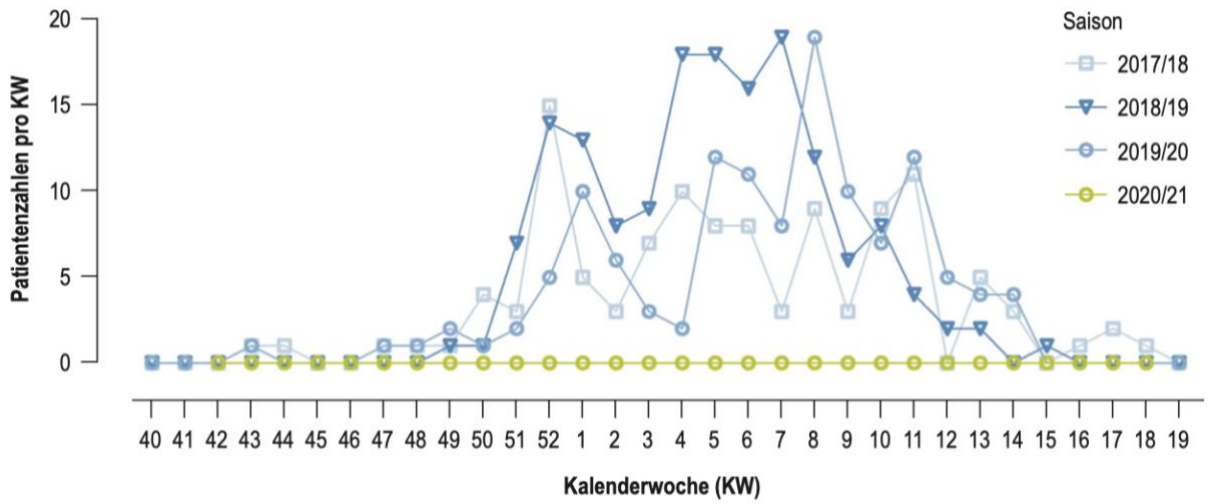


Abbildung 2–10: Krankenhausbehandlungen (Patientenzahlen pro Kalenderwoche) in Norddeutschland (Zentren Hannover, Oldenburg, Flensburg) wegen Atemwegsinfektion mit dem respiratorischen Synzytialvirus (RSV). Quelle: Lange et al. 11.8.2021

In der Zusammenschau der bisherigen Erkenntnisse kann davon ausgegangen werden, dass MNS sowohl den Träger selbst als auch die Personen in der Umgebung in einem nicht genau quantifizierbaren Umfang vor Infektionen schützen. Bei SARS-CoV-2 besteht eine deutliche Abhängigkeit der Schutzwirkung von der Viruskonzentration in der Umgebungsluft. MNS sollte daher mit Abstandsregeln und Innenraumlüftung kombiniert werden.

Als unerwünschte Wirkung des MNS ist neben der Belästigung durch das Tragen eine geringere Belastbarkeit insbesondere wenig trainierter Personen zu nennen, die sich durch Erhöhung von Puls und Atemfrequenz bemerkbar macht und in Einzelfällen von Kopfschmerz, Hitzegefühl und Schwindel begleitet sein kann; klinisch relevante Veränderungen der Blutgase Sauerstoff und Kohlendioxid treten nicht auf (Georgi et al. 2.10.2020) – entgegen der bisweilen befürchteten „Übersäuerung“ des Organismus. Eine systematische Übersichtsarbeit aus 37 Studien, von denen 11 in eine Metaanalyse eingingen, hat ebenfalls keine Hinweise für gravierende unerwünschte Wirkungen gezeigt (Bakhit et al. 22.2.2021). Eine m. W. bisher nicht systematisch untersuchte Hypothese lautet, dass das Tragen

© David Klemperer 2021

eines MNS ein falsches Gefühl von Sicherheit geben könne und zur Vernachlässigung anderer Schutzmaßnahmen verleite.

Abbildung 2–11: „Maske weg!“ Nach aktuellem Wissensstand eher keine gute Empfehlung. Eigenes Foto, Demonstration in Berlin am 29.8.2020.

Vertiefung

- Hinweise des BfArM zur Verwendung von Mund–Nasen-Bedeckungen, medizinischen Gesichtsmasken sowie partikelfiltrierenden Halbmasken (FFP1, FFP2 und FFP3) im Zusammenhang mit dem Coronavirus (SARS-CoV-2 / Covid-19) https://tinyurl.com/ydxd5ffw
- Das Max-Planck Institut für Chemie hat einen Risikokalkulator entwickelt, der darin unterstützt, Übertragungsrisiken in Innenräumen unter verschiedenen Bedingungen abzuschätzen. COVID 19 Aerosol Transmission Risk Calculator https://tinyurl.com/x5283es3

Offene Fragen

- Wie wirksam sind unterschiedliche Arten von Mund-Nase-Schutz in unterschiedlichen Situationen, wie Schule, Kitas, ÖPNV, Geschäfte, Einkaufsstraßen?
- Gibt es relevante unerwünschte Wirkungen?

2.2.3 Lüften und Luftreinigung zur Reduktion der Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen

Die S3-Leitlinie „Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen“ enthält Empfehlungen zum Lüften und zum Einsatz von Luftreinigungsgeräten zur Minderung der

© David Klemperer 2021

Aerosolkonzentration in Unterrichtsräumen. Die Evidenzgrundlage liefert eine Cochrane Rapid Scoping Review (Krishnaratne et al. 17.12.2020).

Die Leitlinie empfiehlt regelmäßiges und ausreichendes Lüften von Klassenzimmern mittels Querlüftung bei weit geöffneten Fenstern „alle 20 Minuten für 3-5 Minuten, im Sommer alle10-20 Minuten, außerdem nach jeder Unterrichtsstunde über die gesamte Pausenzeit". Es handelt sich um eine starke Empfehlung. Die Qualität der vorliegenden Evidenz wird von den Autor:innen jedoch als sehr niedrig bewertet." (AWMF 7.2.2021, S. 15)

Der Einsatz mobiler Luftreinigungsgeräte könne als ergänzende Maßnahme erwogen werden, wenn grundsätzlich eine ausreichende Lüftung gewährleistet werden kann. Die Evidenz zur Wirksamkeit hinsichtlich Minderung der Virusübertragung und Infektion ist jedoch schmal (AMWF 7.2.2021, S. 17).

2.2.4 Kontaktbeschränkungen

Die Möglichkeiten Kontakte zu beschränken, um die Übertragung des SARS-CoV-2 zu mindern sind vielfältig und beziehen sich u.a. auf Schule, Arbeitsplätze, private Zusammenkünfte, Demonstrationen, kulturelle Veranstaltungen, religiöse Zusammenkünfte, Einkauf, Gastronomie und das Betreten öffentlicher Räume durch Ausgangssperren und/oder Beschränkungen der zulässigen Gruppengröße. Wegen der damit verbundenen Einschränkungen der Freizügigkeit sind Kontaktbeschränkungen besonders umstritten. Die Beurteilung der Wirksamkeit einzelner Maßnahmen der Kontaktbeschränkung ist erschwert, weil sie in der Regel Teil eines Maßnahmenbündels sind.

Die Ausgangssperre zwischen 22 und 5 Uhr im Rahmen der „bundeseinheitlichen Notbremse" führte im Zeitraum vom 24.4. bis zum 1.5.2021 im Vergleich von Kreisen mit und ohne Ausgangssperre zu einer um 12 % niedrigeren Mobilität (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 6.5.2021 https://tinyurl.com/357cvp9h). Ob dies auch die Ausbreitung des Virus minderte, ist jedoch fraglich. Ein Vergleich von Kreisen mit und ohne nächtliche Ausgangssperre in Hessen von Mitte November 2020 bis Ende Februar 2021 zeigte keine Unterschiede in der SARS-CoV-2-Inzidenz. Dieses Ergebnis wiegt schwer, weil sich die Kreise bezüglich der pandemiebekämpfenden Maßnahmen nur in der nächtlichen Ausgangssperre unterschieden (de Haas et al., Preprint 28.4.2021).

Islam et al. (15.7.2020) verglichen in einer Metaanalyse die COVID-19-Inzidenz in 149 Ländern vor und nach Einführung von Schulschließungen, Arbeitsplatzschließungen, Verbot von Massenversammlungen, Einstellung des öffentlichen Personennahverkehrs und ihre Kombinationen. Eines der Ergebnisse lautet, dass im Durchschnitt jede der Maßnahmen mit einer Minderung der COVID-19-Inzidenz um 13 % einherging.

Brauner et al. (2021; published online 15.12.2020) schätzten die Wirksamkeit kontaktbeschränkender Maßnahmen in der SARS-CoV-2-Pandemie auf Grundlage von Daten aus 41 Ländern, die zwischen Januar und Mai 2020 erhoben wurden. Untersucht wurden die Interventionen Beschränkung der Versammlungsgröße, Geschäftsschließungen, Schließung von Bildungseinrichtungen und Ausgangsbeschränkungen. Dazu wurden Veränderungen im Infektionsgeschehen vor und nach

© David Klemperer 2021

Einführung der jeweiligen Maßnahme(n) erfasst. Berechnet wurden die Effekte einzelner NPIs und von gleichzeitig eingeführten Kombinationen von NPIs. Mithilfe eines anspruchsvollen Rechenmodells kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Beschränkung der Größe von Menschenansammlungen die Verbreitung des SARS-CoV-2 am stärksten mindert, gefolgt von der Schließung von Schulen und Universitäten und der Schließung von nicht essenziellen Geschäften. Waren diese Maßnahmen in Kraft, trugen zusätzliche Ausgangssperren nur noch wenig zur Eindämmung bei. Nicht berücksichtigen konnten die Autoren die Rahmenbedingungen und die Befolgung der Maßnahmen sowie den Effekt weiterer Maßnahmen wie Schließung von Kindertagesstätten, MNS, soziale Distanz und die jeweiligen Strategien von Testen, Nachverfolgen und Isolieren (s. S. 30).

2.3 Evidenz zur Wirksamkeit der Schutzmaßnahmen

Die Evidenz aus Studien zu den dargestellten NPIs zum Infektionsschutz ist in Quantität und Qualität entwicklungsbedürftig. Hochwertige, robuste Evidenz, die es der Politik erleichtern würde, Entscheidungen über die Einführung und Beendigung von Maßnahmen zu treffen, liegt weder für einzelne NPIs noch für Bündel von NPIs vor. Die aus der Evidenzlage resultierende Unsicherheit lässt Raum für Kontroversen bezüglich der Legitimität von Public Health-Maßnahmen, die der Bevölkerung von der Politik auferlegt werden.

Ein Mangel an Evidenz für Wirksamkeit ist jedoch keine Evidenz für Unwirksamkeit. Auch ist die Wirksamkeit einer NPI stets von den zahlreichen und Faktoren abhängig. Beim Mund-Nase-Schutz geht z. B. ein, ob es sich um Krankenhaus, Altenheim, Kita, Schule, Einzelhandelsgeschäft, Konzerthalle, Fußballstadion oder öffentlichen Personenverkehr handelt, ob es um alte, junge, gesunde oder kranke Personen geht, wie leicht oder schwer der Erreger übertragbar ist, wie das aktuelle Infektionsgeschehen aussieht und – nicht zuletzt – mit welchen weiteren NPIs der Mund-Nase-Schutz verbunden ist. Die Vielzahl der hier interagierenden Einflussfaktoren hat zur Folge, dass es für viele Fragen auch in Zukunft keine präzise Evidenz geben wird. Nicht-Handeln sollte daraus in sinnvoller Anwendung des Vorsorgeprinzips nicht gefolgert werden. Vielmehr sollte die Wirksamkeit von NPIs auf Grundlage der Zusammenschau geeigneter Studien unterschiedlicher Disziplinen und unterschiedlicher Methodologie beurteilt werden (s. S. 173).

2.4 Befolgung der Schutzmaßnahmen

Der Erfolg nicht-pharmakologischer Intervention hängt wesentlich davon ab, wie viele Menschen sie befolgen. Im Frühsommer 2020 wie auch Anfang 2021 gaben in der SOEP-CoV- Studie deutlich mehr als 70 % der Befragten die Befolgung von 9 Schutzmaßnahmen an (Abbildung 2–12). Zwischen den zwei Befragungszeitpunkten hat die Befolgung bei 8 der Maßnahmen leicht abgenommen, für das Tragen einer Schutzmaske jedoch deutlich zugenommen, einhergehend mit der Maskenpflicht in Geschäften, im öffentlichen Personennah- und Fernverkehr und in anderen Bereichen.

© David Klemperer 2021

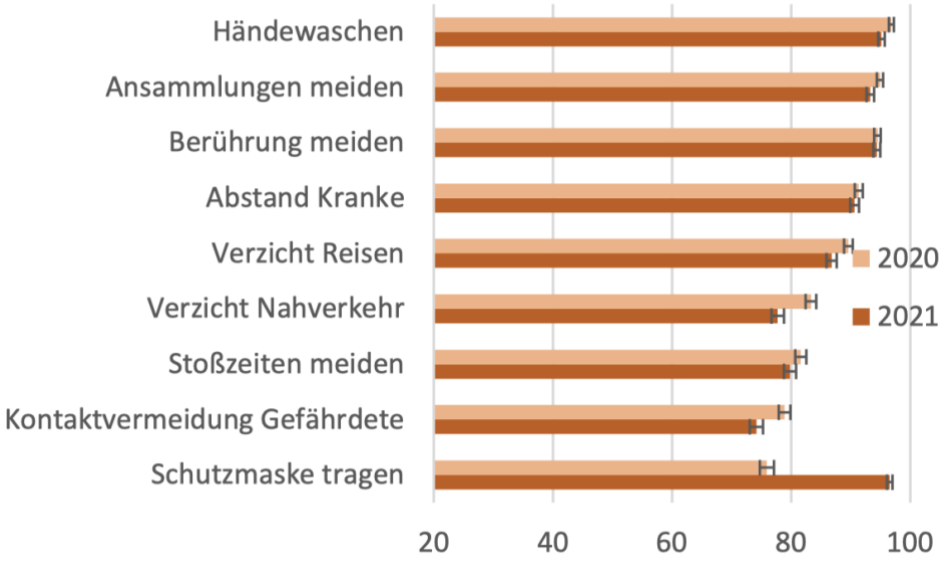


Abbildung 2–12: Befolgung COVID-19-präventiver Verhaltensweisen 2020 und 2021. Angaben in Prozent der Befragten. Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

Das Befolgen der Schutzmaßnahmen hängt u.a. mit dem zwischenmenschlichen Vertrauen zusammen. Befragte mit einem sehr niedrigen zwischenmenschlichen Vertrauen befolgen Schutzmaßnahmen weniger häufig als solche mit einem niedrigen, mittleren, hohen und sehr hohen Vertrauen (Abbildung 2–13).

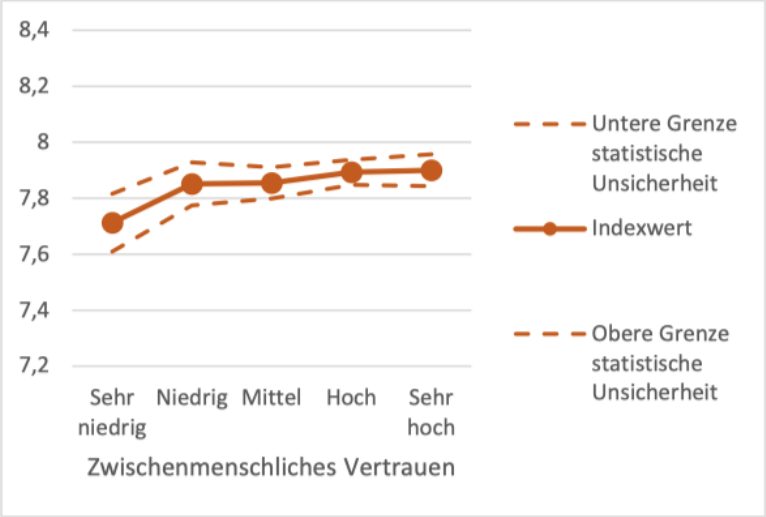


Abbildung 2–13: COVID-19-präventive Verhaltensweisen nach zwischenmenschlichem Vertrauen Durchschnittliche Anzahl der Verhaltensweisen. Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

Das zwischenmenschliche Vertrauen wird in der SOEP-Studie mit 5 Fragestellungen erhoben („Im Allgemeinen kann man den Menschen vertrauen.“ / „Heutzutage kann man sich auf niemanden mehr verlassen.“ / „Wenn man mit Fremden zu tun hat, ist es besser, vorsichtig zu sein, bevor man ihnen vertraut.“/ „Glauben Sie, dass die meisten Leute Sie ausnützen würden, falls sie eine Möglichkeit dazu

© David Klemperer 2021

hätten oder versuchen würden, Ihnen gegenüber fair zu sein?“ / „Würden Sie sagen, dass die Leute die meiste Zeit versuchen, hilfsbereit zu sein oder nur ihre eigenen Interessen verfolgen?“). Der daraus gebildete Index hat sich seit 2008 ständig verbessert, auch im Pandemiejahr 2020 (Abbildung 2–14).

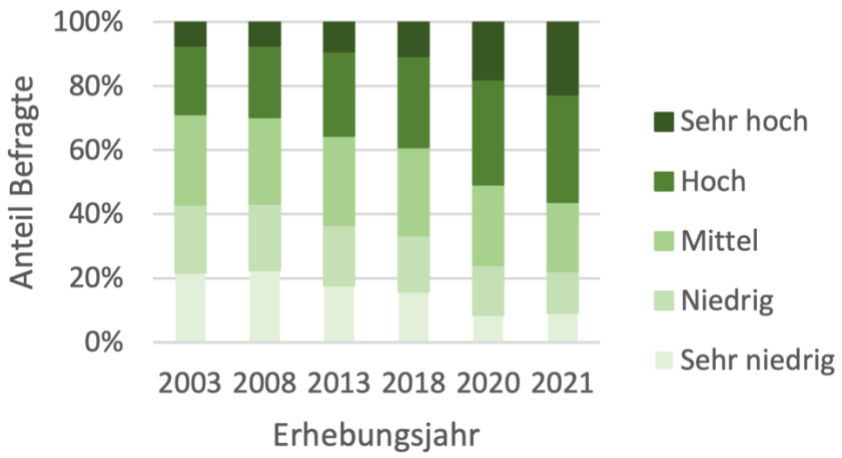


Abbildung 2–14: Zwischenmenschliches Vertrauen bei SOEP-Befragten.
Quelle: Adriaans et al. 24.6.2021

Es gibt dazu inzwischen mehrere Studien, z.B. die COSMO-Studien (https://tinyurl.com/8thrrez5), die "Mitte-Studie" (Zick et al. 2021) und auch Studien zu Verschwörungstheorien (z. B. Pummerer et al. 19.3.2021).

2.5 Apps

2.5.1 Corona-Warn-App

Die Corona-Warn-App des RKI wurde zur Unterbrechung von Infektionsketten entwickelt. Die App erfasst Risikobegegnungen, sie meldet einem Handynutzer, wenn er über eine längere Zeit näher als etwa 2 m an eine positiv getestete Person gekommen ist, die dies der App mitgeteilt hat. Weiterhin zeigt die App die 7-Tage-Inzidenz und Neuinfektionen für Deutschland und lokal sowie den Stand der Impfaktion. Sie enthält eine Teststellensuche und bietet die Möglichkeit, Testergebnisse und das EU-Impfzertifikat zu übertragen.

Die App wurde gemeinsam von RKI, SAP und Deutscher Telekom entwickelt. Seit dem 16.6.2020 ist sie in Deutschland verfügbar, seit Anfang Juli EU-weit in über 20 Sprachen (Website RKI https://tinyurl.com/yyo8h7zt).

Der aktuellen wissenschaftlichen Auswertung zufolge spenden täglich etwa 12. Mio. Nutzende ihre Daten; 5 Personen werden im Mittel durch eine positiv getestete Person gewarnt; etwa 11 Personen erhalten eine Warnung über eine Risikobegegnung mit niedrigem Risiko; etwa jede fünfte Person mit

© David Klemperer 2021

einer Begegnung mit erhöhtem Risiko und einem anschließenden PCR-Test hatte ein positives Ergebnis (Website RKI 15.10.2021 https://tinyurl.com/pne2frc6).

Der Bundestag hat mit der Reform des Infektionsschutzgesetzes am 18.11.2021 die Möglichkeit eröffnet, die Corona-Warn-App als Check-in-Methode in Restaurants usw. zu nutzen, d.h. die Gesundheitsämter bei der Kontakt-Nachverfolgung zu entlasten und die Aufgabe der Luca-App zu übernehmen.

Vertiefung

- Aktuelle und früherer Zahlen und Fakten zur Corona-Warn-App https://tinyurl.com/97p8ppbk
- Ergebnisse der wissenschaftlichen Evaluation https://www.coronawarn.app/de/science/

2.5.2 Luca App

Bei der Luca-App (https://www.luca-app.de) handelt es sich um die App eines kommerziellen Anbieters (nexenio https://www.nexenio.com). Die App dient in erster Linie zur Nachverfolgung von Infektionsketten durch Erstellen von elektronischen Gästelisten. Besucher*innen checken sich dafür durch Scannen eines QR-Codes mit ihrem Smartphone in der Gastronomie, bei Einzelhändlern, Friseuren, Konzertveranstaltungen usw. ein. Die Daten werden verschlüsselt und auf einem zentralen Server gespeichert. Die Gesundheitsämter können sich über eine Schnittstelle ihrer Kontaktnachverfolgungssoftware SORMAS an das System anschließen, sie erhalten bei einer bestätigten Infektion die entsprechenden Besucherlisten und können mit den Kontaktpersonen über E- Mail und Telefon Kontakt aufnehmen. 13 der 16 Bundesländer haben eine Lizenz für die Luca App gekauft. An der Entwicklung der App ist die deutsche Hip-Hop-Gruppe „Die Fantastischen Vier“ beteiligt (https://vimeo.com/488514570). Die Gewährleistung von Datensicherheit und Datenschutz wird kritisiert, insbesondere wegen der zentralisierten Architektur, also der Speicherung aller Daten, die bei der Nutzung von Luca anfallen, auf einem Server (Wikipedia Luca App https://tinyurl.com/5xphxhh9).

© David Klemperer 2021

Abbildung 2–15: Luca-App: in der Gastronomie verbreitet. Eigenes Foto

2.5.3 SafeVac 2.0

SafeVac ist eine Smartphone-App zur Erhebung der Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen. Die App wurde vom Paul-Ehrlich-Institut entwickelt. Die offiziellen Aufklärungsbögen zu COVID-19-Impfstoffen weisen auf die App hin. Die Teilnehmer*innen werden siebenmal innerhalb von 3 Wochen nach der 1. Impfung und achtmal innerhalb von 4 Wochen nach der 2. Impfung nach ihrem Befinden und nach gesundheitlichen Beschwerden befragt. 6 und 12 Monate nach der letzten Impfung wird nach dem Auftreten einer SARS-CoV-2-Infektion bzw. nach einer Erkrankung gefragt.

In die App sind Impfstoffname (Handelsname), Chargennummer, Dosisnummer, Impfdatum und Indikation einzugeben.

Nach dem Arzneimittelgesetz handelt es sich um eine Anwendungsbeobachtung bzw. um eine prospektive einarmige Kohortenstudie (Oberle et al. 2020).

2.5.4 CovPass

Die CovPass-App ist ein Angebot des RKI zur Speicherung und Präsentation des digitalen Impfzertifikats der EU. Damit lässt sich das Impfzertifikat auch ohne die Corona-Warn-App präsentieren (https://www.digitaler-impfnachweis-app.de).

2.6 Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen

Die Infektionsschutzmaßnahmen im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie haben primär zum Ziel, Leben und Gesundheit der Menschen zu schützen. Konkrete Orientierungspunkte in der Praxis waren dabei u.a. die medizinischen Kapazitäten mit der Anzahl der verfügbaren Intensivbetten und die behördlichen Kapazitäten zur Nachverfolgung der Neuinfizierten. Die politisch verordneten Maßnahmen waren bzw. sind weitreichend, greifen in Grundrechte ein, betreffen alle Lebensbereiche und erfordern sorgfältige Abwägungen von Nutzen und Schäden. Im Folgenden sollen skizzenhaft Elemente für eine Bilanz von Nutzen und Schäden der Infektionsschutzmaßnahmen dargelegt werden. Ein möglichst präzises Bild ist für die Güterabwägung von Schutz von Leben und Gesundheit auf der einen Seite und „Kollateralschäden“ auf der anderen Seite erforderlich.

Die Bilanzierung nach anderthalb Jahren Pandemie ist aus mehreren Gründen methodisch anspruchsvoll.

Effekte von Infektionsschutzmaßnahmen

– beziehen sich auf Outcomes im Vergleich zum unbeeinflussten Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie; Bezogen auf die COVID-19-Mortalität würde das beispielsweise bedeuten, die jetzigen

© David Klemperer 2021

Daten zur Mortalität mit der Mortalität zu vergleichen, wie sie ohne Infektionsschutzmaßnahmen gewesen wäre; diese Daten liegen naturgemäß nicht vor, sondern müssen mit Modellierungen errechnet werden, die auf einer Reihe von Annahmen beruhen

– ergeben sich in allen Lebensbereichen; es müssen Entscheidungen getroffen werden, welche Bereiche als relevant und erfassbar betrachtet werden
– unterscheiden sich weltweit, aber auch innerhalb geographischer Einheiten eines Landes
– unterscheiden sich in Bevölkerungsgruppen, insbesondere nach sozioökonomischem Status, Lebensalter, Ethnie, Geschlecht
– müssen gemessen werden; die Maßeinheiten sind aber unterschiedlich; so ist die Entwicklung des Bruttoinlandsprodukts in Euro darstellbar, die Verzögerung im Lernfortschritt von Schülern bei Homeschooling z. B. in Wochen oder Monaten.

In diesem Abschnitt geht es um einen ersten Versuch, das Gebiet der Bilanzierung abzustecken. Dazu sind in Tabelle 2–1 ohne Anspruch auf Vollständigkeit Bereiche genannt, in denen Nutzen und Schäden auftreten. Anschließend werden exemplarisch und eher schlaglichtartig Daten und Studien dargestellt, die durch einen Vergleich zwischen dem Lockdownjahr 2020 mit Daten aus vorherigen Zeiträumen einen orientierenden Eindruck über die Folgen der Infektionsschutzmaßnahmen für Deutschland geben.

Die Bilanzierung von Nutzen und Schäden der Infektionsschutzmaßnahmen beruht auf den Annahmen darüber, welche Auswirkungen die unbeeinflusste Pandemie gehabt hätte.

Tabelle 2–1: Nutzen und Schäden von Infektionsschutzmaßnahmen

Nutzen	Schäden
weniger COVID-19-Krankheitsfälle	Einschränkung von Grundrechten
weniger COVID-19-Todesfälle	Rückgang des Bruttoinlandsprodukts
weniger COVID-19-Krankenhausfälle	Umsatzrückgang in Einzelhandel (mit Ausnahmen), Gastronomie, Hotels, Kultur-, Dienstleistungs-, Sport- und Freizeiteinrichtungen
weniger COVID-19-Langzeitschäden	psycho-soziale Belastungen
weniger Fälle von Influenza und anderen viralen Atemwegserkrankungen	Minderung sozialer Kontakte
weniger unnötige Behandlungen	Beeinträchtigung der Schulbildung
weniger Straftaten	niedrigere Impfraten bei Kindern für die üblichen Kinderimpfungen
weniger Verkehrsunfälle	mutmaßlich schlechtere Verläufe bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs
	Aufschieben oder Nichtdurchführung notwendiger Behandlungen

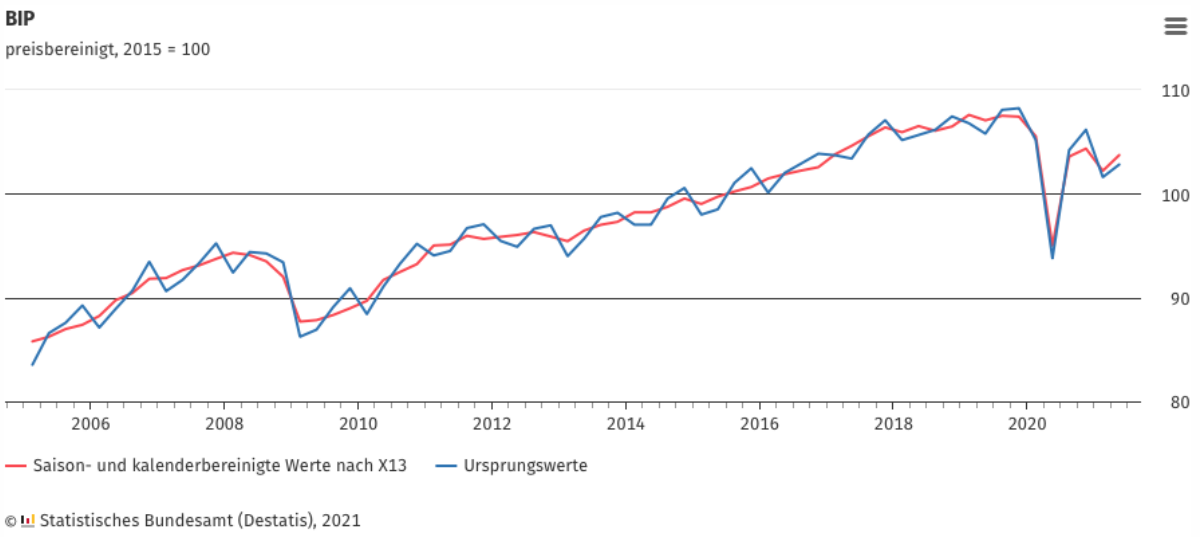
© David Klemperer 2021

	verminderte Autonomie von Frauen
	Zunahme häuslicher Gewalt
	verminderter Kinderschutz
	höhere Zahl von Drogentoten

2.6.1 Wirtschaftliche Folgen

Die wirtschaftlichen Folgen sind das Ergebnis einer politisch auferlegten Einschränkung oder Unterbindung wirtschaftlicher Tätigkeit als Preis für die Abwendung von Gefahren für die öffentliche Gesundheit. Die Größe der wirtschaftlichen Schäden hängt von zahlreichen Faktoren ab, insbesondere von der Dauer und der Intensität der Maßnahmen und der Befolgung durch die Bevölkerung. So wird vertreten, dass ein harter Lockdown in einem frühzeitigen Stadium die Wirtschaft kurzfristig schädigt, sich aber schon mittelfristig positiv auswirkt, weil dadurch die Pandemie verkürzt wird und die mit mehreren „weichen" Lockdowns verbundenen Unsicherheiten vermieden werden (Horn 2021).

Das **Bruttoinlandsprodukt** (BIP) misst die die Wirtschaftsleistung eines Landes und gilt als einer der wichtigsten Indikatoren für die Entwicklung einer Volkswirtschaft (Abbildung 2–16). Im Jahr 2020 sank es um 4,9 % im Vergleich zu 2019. Einen stärkeren Rückgang hat es in der Geschichte der BRD nur 2009 während der Finanzkrise mit -5,7 % im Vergleich zum Vorjahr gegeben (Website Statistisches Bundesamt https://tinyurl.com/87yv57dn). In der 2. Jahreshälfte 2020 stieg das BIP (+8,7 % im 3. Quartal und +0,5 % im 4. Quartal), im 1. Quartal 2021 sank es (-1,7 %), im 2. Quartal 2021 stieg es um 1,5 % (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 30.7.2021 https://tinyurl.com/3m36bv9n).



© David Klemperer 2021

Abbildung 2–16: Entwicklung des Bruttoinlandsproduktes, Deutschland.
Quelle: Statistisches Bundesamt

In Deutschland betrug die **Arbeitslosenquote** im März 2019 5,1 %, stieg bis zum August 2020 auf den Höchstwert von 6,4 % und sank mit leichten Schwankungen auf 5,4 % im September 2021 (Statistisches Bundesamt https://tinyurl.com/wesrv6ny). Die Anzahl der Arbeitslosen stieg zwischenzeitlich von 2,3 Mio. im März 2020 auf knapp 3 Mio. im August 2020.

Zusätzlich zu den etablierten Leistungen des sozialen Sicherungssystems wurden **Einkommensverluste** u. a. durch Einmalzahlungen, wie dem Kinderbonus von 300 Euro, und durch steuerliche Entlastung z. B. von Alleinerziehenden, gemindert. Besonders starke Effekte erzielte die Erweiterung und Erhöhung des Kurzarbeitergelds. Während im Februar 2020 etwa 133.000 Arbeitnehmer diese Leistung erhielten, waren es in März und April 2020 fast 6 Mio. Dadurch wurden etwa 2 Mio. Arbeitsplätze erhalten (Christl et al. 2021). Die Ausgaben für das Kurzarbeitergeld bezifferte der Bundesarbeitsminister bis Juli 2021 auf 38 Mrd. Euro, die Alternative Arbeitslosigkeit wäre nach seiner Einschätzung sehr viel teurer gewesen (Frankfurter Allgemeiner 26.7.2021)

Die Beschäftigung ist 2020 ist auch weltweit zurückgegangen. Die Zahl der Arbeitsstunden sank um 8,8 % im Vergleich zu 2019 (ILO 25.1.2021, S. 6). Der Arbeitsplatzverlust traf Geringqualifizierte stärker als Beschäftigte mit mittlerer oder hoher Qualifikation (ILO 25.1.2021, S. 19). Der Einkommensverlust wurde in unterschiedlichem Maße durch staatliche Programme (teil-)kompensiert. Die stärksten Auswirkungen hat die SARS-CoV-2-Pandemie und die damit verbundenen NPIs weltweit auf die Erwerbstätigkeit im Groß- und Einzelhandel, im verarbeitenden Gewerbe, im Gastgewerbe (Abbildung 2–17) und in den Bereichen Kunst, Unterhaltung und Erholung, sowie Verkehr und Kommunikation (ILO 25.1.2021, S. 13).

© David Klemperer 2021

Abbildung 2–17: Hackescher Markt, Berlin: Gastronomie geschlossen (2. Mai 2021) vs. geöffnet (14. August 2021). Eigene Fotos

Den Rückgang der Umsätze des Gastgewerbes (Beherbergungen und Gastronomie) und die noch unvollständige Erholung bis Juli 2021 zeigt die Abbildung 2–18. Zum Vormonat stieg der Umsatz um 20,8 %, liegt jedoch noch 23,5 % unter dem Vorkrisenniveau (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 20.9.2021 https://tinyurl.com/tvfkh8p5).

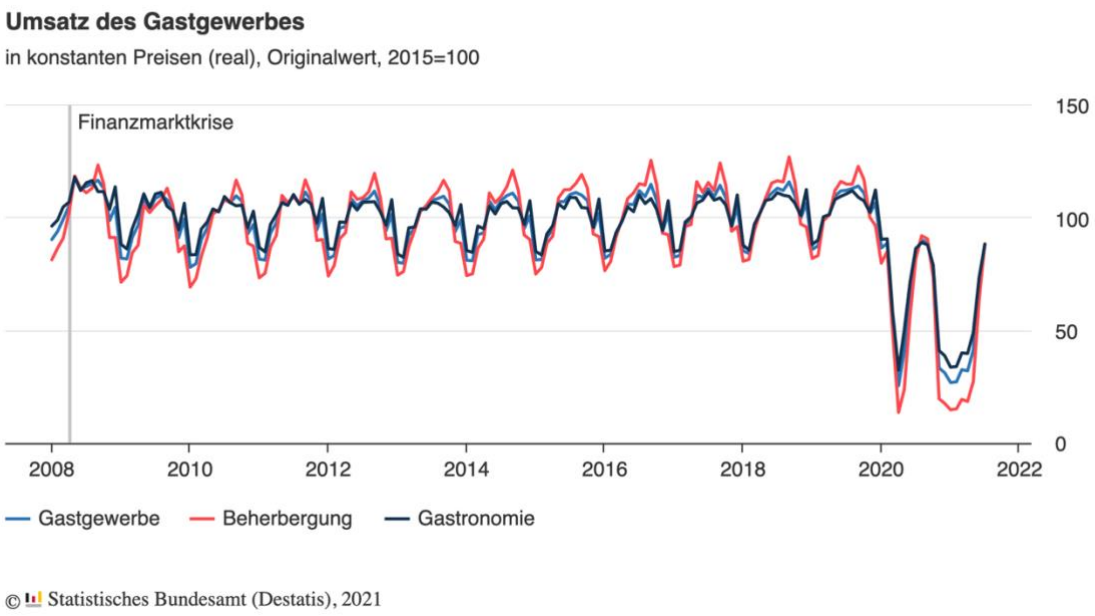


Abbildung 2–18: Umsatz Gastgewerbe, Beherbergungen und Gastronomie seit 2008 in Relation zu 2015 (=100). Quelle: Statistisches Bundesamt https://tinyurl.com/673swsvn

Die Zahl der Übernachtungen in Beherbergungsbetrieben ging 2020 deutlich zurück. Seit Mai 2021 steigen die Zahlen wieder spürbar, im August 2021 liegen sie nur noch 3,1 % unter dem Vorkrisenniveau (Abbildung 2–19).

© David Klemperer 2021

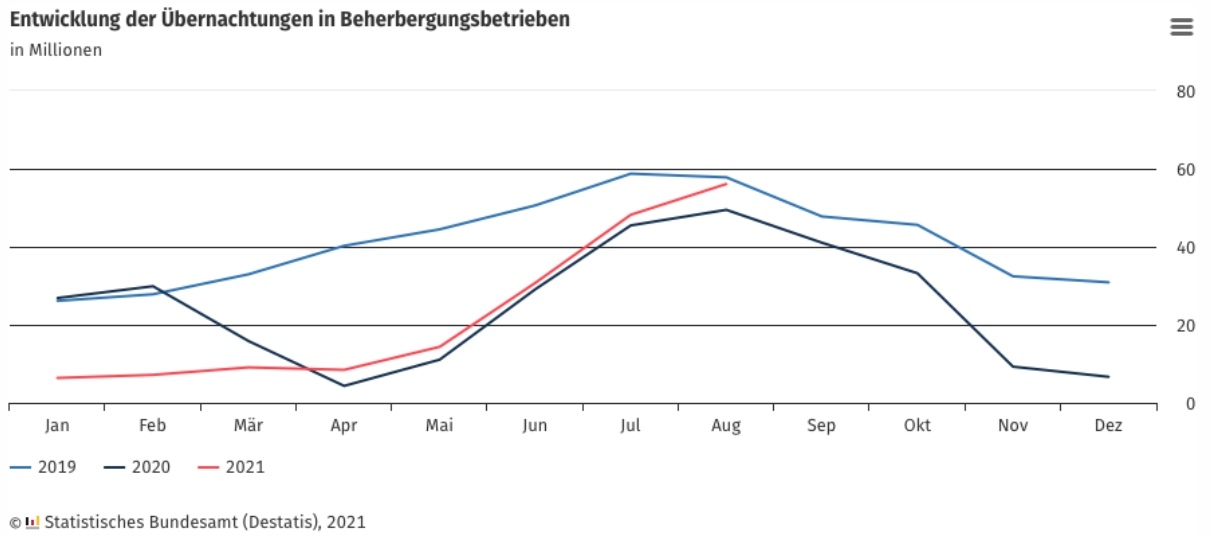
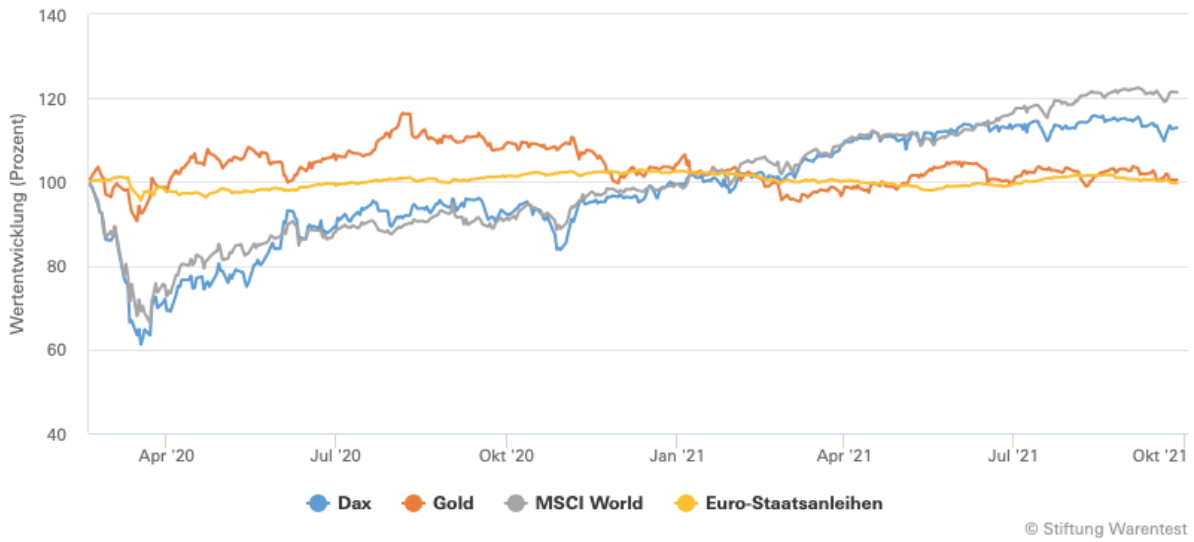


Abbildung 2–19: Zahl der Übernachtungen in Beherbergungsbetrieben 2019 bis August 2021. Quelle: Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 8.10.2021 https://tinyurl.com/xtwbjp7v

Die Auswirkungen der Corona-Krise auf die Situation der Betriebe der Privatwirtschaft untersucht das Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB) mit einer Wiederholungsbefragung von 1500 Betrieben. Im Bericht vom 19.4.2021 geben 23 % der Betriebe an, durch die Regelungen des Lockdowns in ihrer Geschäftstätigkeit eingeschränkt zu sein, im Gastgewerbe 87 %, im Groß- und Einzelhandel 27 %, bei personennahen Dienstleistungen oder Dienstleistungen der Unterhaltung und Erholung 20 %. 41 % der Betriebe in der Gastronomie und 13 % der im Groß- und Einzelhandel bezeichnen ihre Situation als existenzbedrohend (IAB 19.4.2021 https://tinyurl.com/4zw428u4).,

An den **Aktienmärkten** kam es im Februar und März 2020 zu größeren Kursverlusten. Ein Aktienindex, der Märkte aus 23 Industrieländern abbildet (MSCI World), fiel bis Mitte März 2020 um 30 %, stieg aber, wie auch der Deutsche Aktienindex, der Goldpreis und die Euro-Staatsanleihen, bis ein Jahr nach Beginn der Krise auf Vorkrisenniveau oder darüber (Abbildung 2–20).



© David Klemperer 2021

Abbildung 2–20: Wichtige Märkte in der Corona-Krise. Stand Ende September 2021.
Quelle: Stiftung Warentest. Corona aktuell https://tinyurl.com/d6u2h96c

Corona-Hilfen

Zur Stützung der Wirtschaft hat die Bundesregierung umfangreiche Hilfsmaßnahmen für große, mittlere und kleine Unternehmen, für Start-ups, für Solo-Selbständige und Freiberufler sowie für direkt und indirekt von den Schließungen ab 2.11.2021 Betroffenen beschlossen (Überblicksgrafik https://tinyurl.com/29t5kc4j).

Mit der „Novemberhilfe“ und „Dezemberhilfe“ werden Unternehmen und Selbständige einschließlich Beherbergungsbetrieben und Veranstaltungsstätten unterstützt, die von den Corona-Einschränkungen ab 2.11.2020 betroffen sind. Sie erhielten über das Bundeswirtschaftsministerium Zuschüsse in Höhe von 75% des entsprechenden durchschnittlichen Umsatzes im November sowie im Dezember 2019. Bislang überwies das Ministerium knapp 13 Mrd. Euro. Hinzu kommt die sog. Überbrückungshilfe für Soloselbständige und für Unternehmen, für die bislang etwa 14 Mrd. Euro ausgezahlt wurden (Website Bundesminister für Wirtschaft, Stand 12.7.2021 https://tinyurl.com/yfysv6st). Ein Sonderfonds für Kulturveranstaltungen ab 1.9.2021 in Höhe von 2,5 Mrd. Euro wurde am 26.5.2021 verkündet (Website Bundesregierung https://tinyurl.com/ze28krwb). Weitere Maßnahmen sind Bürgschaften und Garantien für Unternehmen, steuerliche Hilfsmaßnahmen, vereinfachter Zugang zur Grundsicherung für Selbständige und Kredite der Kreditanstalt für Wiederaufbau.

Einkommensverluste von abhängig Beschäftigten wurden, wie bereits oben dargelegt (s. S. 69) durch Kurzarbeitergeld und andere Leistungen der Sozialversicherung teilkompensiert.

Die Bundesregierung kalkuliert die Kosten für die Bewältigung der Coronakrise für die Jahre 2020 und 2021 auf 1,446 Billionen Euro. Darin sind die Kosten für das Gesundheitssystem, die Beschaffung von medizinischem Material, die Stützungs- und Konjunkturprogramme für die Wirtschaft, internationale Hilfszahlungen, wegbrechende Einnahmen und höhere Ausgaben der Sozialkassen sowie staatliche Garantien in Form von Bürgschaften, Schnellkrediten und die Beteiligung des Bundes am europäischen Wiederaufbauprogramm enthalten (Website Redaktionsnetzwerk Deutschland 18.19.2020 https://tinyurl.com/2xrft23d).

Vertiefung

- Statistisches Bundesamt. Wirtschaftliche Auswirkungen – Statistiken mit Bezug zu COVID-19“ https://tinyurl.com/38z7x4na
- Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung der Bundesagentur für Arbeit (IAB, https://www.iab.de)
  - Betriebe in der COVID-19-Krise (Wiederholungsbefragung)
  - Daten zur kurzfristigen Entwicklung von Wirtschaft und Arbeitsmarkt (Monatsbericht)
- Welthandelsorganisation. Website COVID-19 and world trade https://tinyurl.com/36pawwvs
- OECD. Website Economic Outlook https://tinyurl.com/55rappmv
- International Monetary Fund. The IMF and COVID-19 https://tinyurl.com/949x6ej2

© David Klemperer 2021

2.6.2 Psychosoziale Folgen

COSMO-Studie: Bedrohungsempfinden

Seit Ende März 2020 werden in ein- bis zweiwöchigen Abständen etwa 1000 Erwachsene im Rahmen der COSMO-Studie (s. S. 191) u.a. nach dem gefühlten Risiko als emotionaler Komponente der Risikowahrnehmung im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie befragt. Das Bedrohungsempfinden der Bevölkerung wird durch den Indikator „Affektives Risiko“ abgebildet, in den Antworten auf Fragen nach Denken an die Situation, Angst und Sorge eingehen. Der Höhepunkt des Bedrohungsempfindens wurde Ende März 202 erreicht, als sich 2/3 der Befragten eine (eher) hohe persönliche Bedrohung angaben (Abbildung 2–21). Extrem bedroht fühlten sich zu diesem Zeitpunkt 13,2 % der Befragten, in der Folge sank der Wert und schwankte um 5 %.

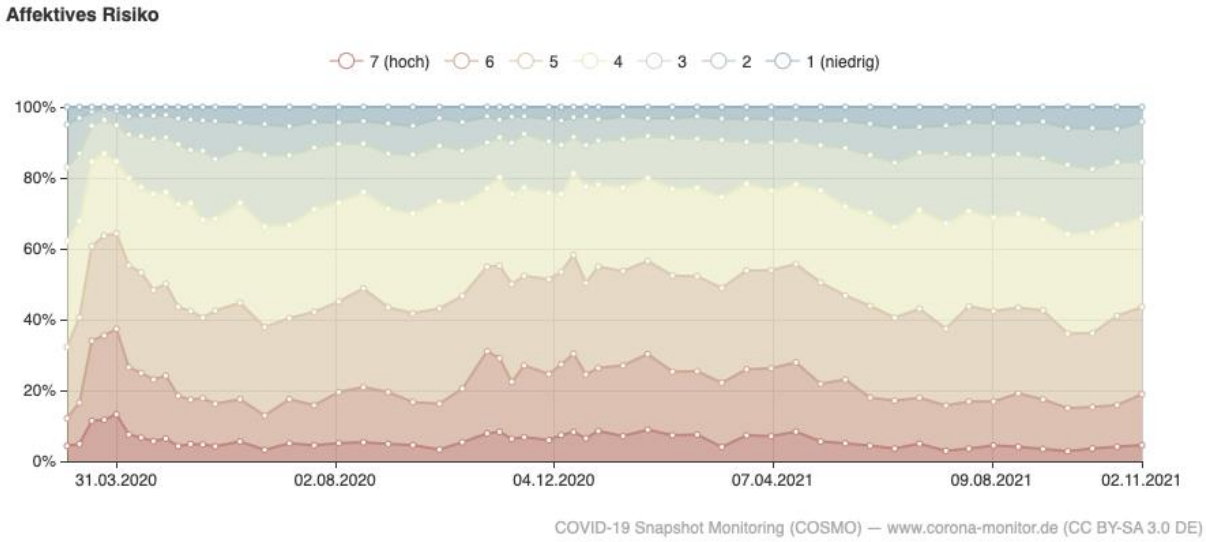


Abbildung 2–21: Affektives Risiko. 1 (niedrig) bis 7 (hoch), Mittelwert aus Angst, Sorge und dem Denken an die Situation COSMO-Explorer, Prozente, Variable Affektives Risiko)
Quelle: COSMO-Studie https://tinyurl.com/3vr9wk28 (COSMO-Explorer

Kinder, Jugendliche, Familien

Für die 11 Mio. Kinder und Jugendlichen in Kitas und Schulen sowie die dazugehörigen 13,1 Mio. Elternpaare und 1,5 Mio. Alleinerziehenden gingen die Schließungen von Kitas und Schulen im Rahmen der Lockdown-Maßnahmen mit Herausforderungen und Belastungen einher. Die wichtigsten Erkenntnisse stammen aus Längsschnittstudien mit Datenerhebung vor und während der Pandemie.

Dazu zählen

- das Beziehungs- und Familienpanel pairfam, eine jährliche Befragung zur Erforschung der partnerschaftlichen und familialen Lebensformen https://www.pairfam.de
- die COPSY- Längsschnittstudie des Universitätsklinikums Eppendorf mit dem Schwerpunkt psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen https://tinyurl.com/5ys4ftvk9

© David Klemperer 2021

– die Corona-KiTa-Studie des Deutschen Jugendinstituts und des RKI zur Untersuchung der Pandemiefolgen für Kitas, Tagespflege, Kinder und Eltern https://corona-kita-studie.de.

Das Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) hat Ergebnisse der o. g. Studien und weiteren Quellen Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie mit Stand Juli 2021 ausführlich dargestellt (Bujard et al. 2021 https://tinyurl.com/nvm6hbtz).

Abbildung 2–22: Von der Pandemie in besonderem Maße betroffen: Kinder und Jugendliche. Volkspark Friedrichshain. Eigene Fotos

Einige Ergebnisse werden im Folgenden dargelegt.

Bildung

Lernzeit und Lernerfolg haben sich in den Schulschließungsmonaten deutlich reduziert (40 % weniger Schul- und Lernzeit, Lernerfolg subjektiv und getestet reduziert). Den Eindruck, ihr Kind habe viel weniger gelernt als sonst, haben etwas mehr Nicht-Akademiker:innen als Akademiker:innen; ein gutes oder sehr gutes heimisches Lernumfeld geben etwas mehr Akademiker:innen als Nicht-Akademiker:innen für ihr Kind an (Abbildung 2–23).

© David Klemperer 2021

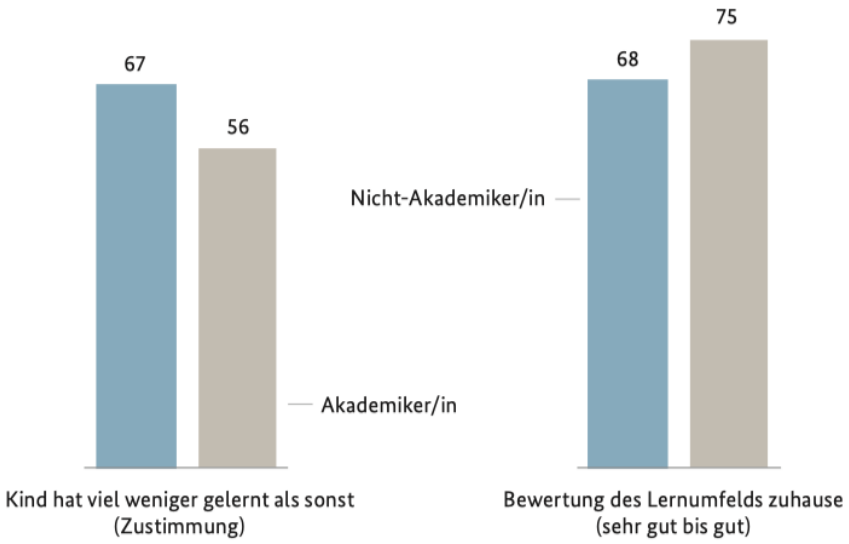


Abbildung 2–23: Wie bewerten Eltern die Zeit der Schulschließung? (Angaben in %). Abbildung aus Bujard et al. 2021, S. 68. Daten: Wößmann et al. 2020a

Hinter den Durchschnittswerten verbergen sich erhebliche Unterschiede, manche Kinder konnten im Homeschooling relativ gut lernen, andere fielen besonders stark zurück. Lernerfolge dürften bei Homeschooling in besonderem Maße von der Unterstützung durch die Eltern abhängen. Eltern, deren Muttersprache nicht Deutsch ist sowie Eltern mit niedriger Bildung dürften weniger dazu in der Lage sein, ihren Kindern die notwendige Unterstützung zu geben. Der Anteil der so benachteiligten Schüler:innen beträgt mehr als 20 % (Abbildung 2–24).

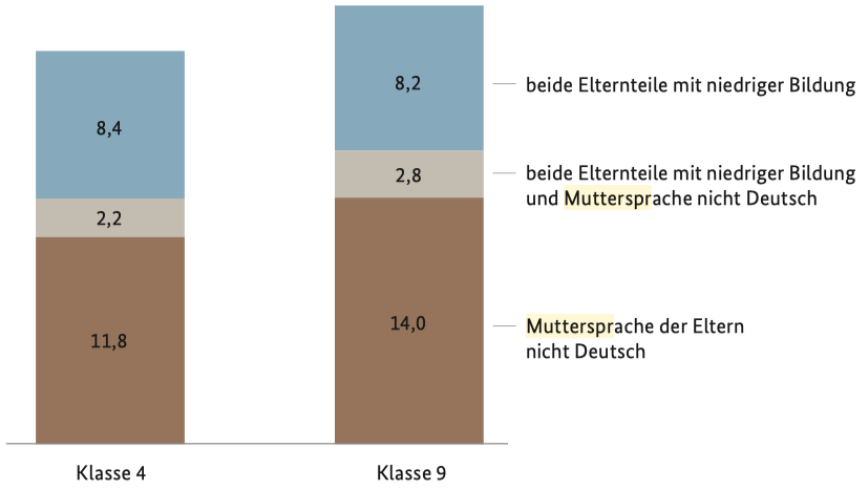


Abbildung 2–24: Schülerinnen und Schüler aus bildungsfernen oder von anderer Muttersprache geprägten Familien (Anteile in %) Bujard et al. 2021, S.67. Daten IQB-Bildungstrend 2016 (Klasse 4) und 2018 (Klasse 9).

Eine Befragung von mehr als 2000 Eltern von Schulkindern im Februar und März 2021 ergab, dass die Schulkinder im Durchschnitt 4,3 Stunden pro Tag mit schulischen Tätigkeiten verbracht haben,

© David Klemperer 2021

eine Dreiviertelstunde mehr als im Frühjahr 2020 bei den ersten Schulschließungen. 23 % der Kinder haben sich nicht mehr als zwei Stunden am Tag mit Schule beschäftigt. 56 % der Eltern denken, dass ihr Kind weniger lernt als im regulären Unterricht, 22 % dagegen denken, dass es mehr lernt. Die Lernzeit unterscheidet sich kaum nach schulischen Leistungen und Familienhintergrund, leistungsschwächere Schüler*innen und Nicht-Akademikerkinder lernen zu Hause jedoch deutlich weniger effektiv und konzentriert (Wößmann et al. 20.4.2021).

Die Bundesregierung hat am 5.5.2021 ein „Aktionsprogramm Aufholen nach Corona für Kinder und Jugendliche“ mit einem Budget von 2 Mrd. Euro für die Jahre 2021/2022 beschlossen. Ziel der geförderten Maßnahmen sind der Abbau von Lernrückständen sowie die Förderung frühkindlicher Bildung, die Förderung von Freizeit-, Ferien- und Sportaktivitäten sowie die Begleitung von Kindern und Jugendlichen im Alltag und in der Schule (Pressemitteilung Bundesregierung 5.5.2021 https://tinyurl.com/5f3c6x8e).

Weltweit waren für 1,5 Mrd. Schüler*innen in 188 Ländern im Jahr 2020 die Schulen zumindest zweitweise geschlossen. Einige von ihnen konnten mit Unterstützung von Eltern und Lehrern und mit digitalen Ressourcen trotzdem lernen. Viele Kinder hatten nicht die erforderliche unterstützende Umgebung und blieben im Lernen zurück. Nachteile sind insbesondere für Kinder aus ressourcenschwachen Haushalten zu befürchten (OECD 1.4.2021).

Abbildung 2–25: Leiden am stärksten: Schülerinnen und Schüler
Diesterweg-Denkmal, Spreepromenade, James-Simon-Park. Eigenes Foto

© David Klemperer 2021

Körperliche Aktivität und Ernährung

Die körperlichen Aktivitäten der Kinder und Jugendlichen während des ersten Lockdowns vom organisierten Vereinssport hin zu nicht organisiertem Sport verschoben. Andere Alltagsaktivitäten wurden verstärkt wahrgenommen. Insgesamt verbrachten Kinder und Jugendliche 36 Minuten mehr körperlich aktiv als vor dem Lockdown (Abbildung 2–26). Die Bildschirmzeit stieg um 60 Minuten. Für den zweiten Lockdown liegen noch keine Daten vor.

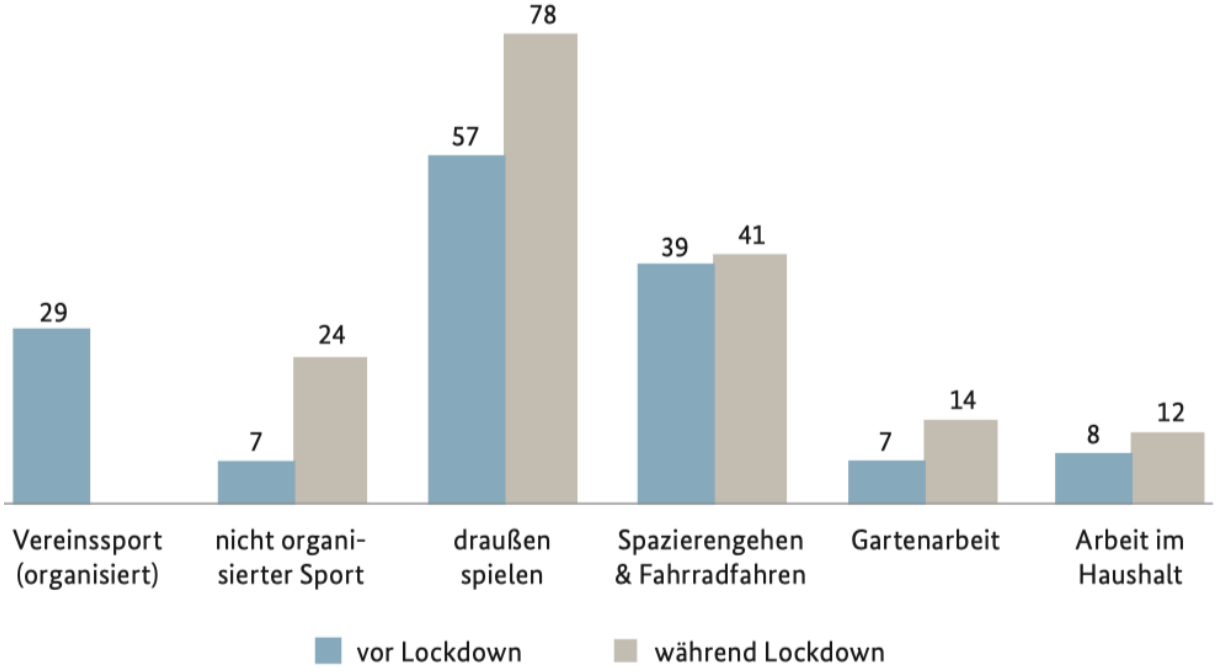


Abbildung 2–26: Aktivitäten von 4- bis 17-Jährigen vor und während des ersten Lockdowns in Deutschland (in Minuten pro Tag). Bujard et al. 2021, S. 37, Daten Schmidt et al. 2020

In einer repräsentativen Befragung von Eltern zu Veränderungen im Ernährungsverhalten im 1. Lockdown gaben 14 % eine gesündere und 7 % eine weniger gesunde Ernährung an, 20 % kochten häufiger zu Hause, 9 % gaben eine Gewichtszunahme des Kindes an, eine Steigerung des Konsums von Gemüse 14 %, von Obst 20 %, von süßen Snacks 20 % und von Soft Drinks 18 %. 23 % der Eltern mit wenig Bildung gaben eine Gewichtszunahme ihres Kindes an (Koletzko et al. 26.1.2021).

„Familienklima“: Corona-KiTa-Studie

Mehreren Studien zufolge führt die Pandemiesituation bei Eltern einerseits zu Belastungen und negativen Gefühle wie Existenzängsten, Schuldgefühlen und Erschöpfung. Manche Eltern konnten aber andererseits der Ausnahmesituation auch Positives abgewinnen, insbesondere die zusätzliche Zeit für die Familie, Entschleunigung und neue Freiräume für die Kinder.

In der Corona-KiTa-Studie wird seit November 2020 monatlich das „Familienklima“ gemessen. Dafür bewerten die befragten Eltern die Aussage „Auch, wenn die Situation durch die Corona-Pandemie wieder schwieriger werden sollte, wird meine Familie damit gut klarkommen“ auf einer 5-stufigen

© David Klemperer 2021

Skala von „1 trifft überhaupt nicht zu“ bis „5 trifft voll und ganz zu“. Seit Beginn der Messung im November 2020 hält sich der Wert mit geringen Schwankungen bei einem Mittelwert von etwa 3,7 (Abbildung 2–27; Autorengruppe Corona-KiTa-Studie 5.8.2021, S. 9).

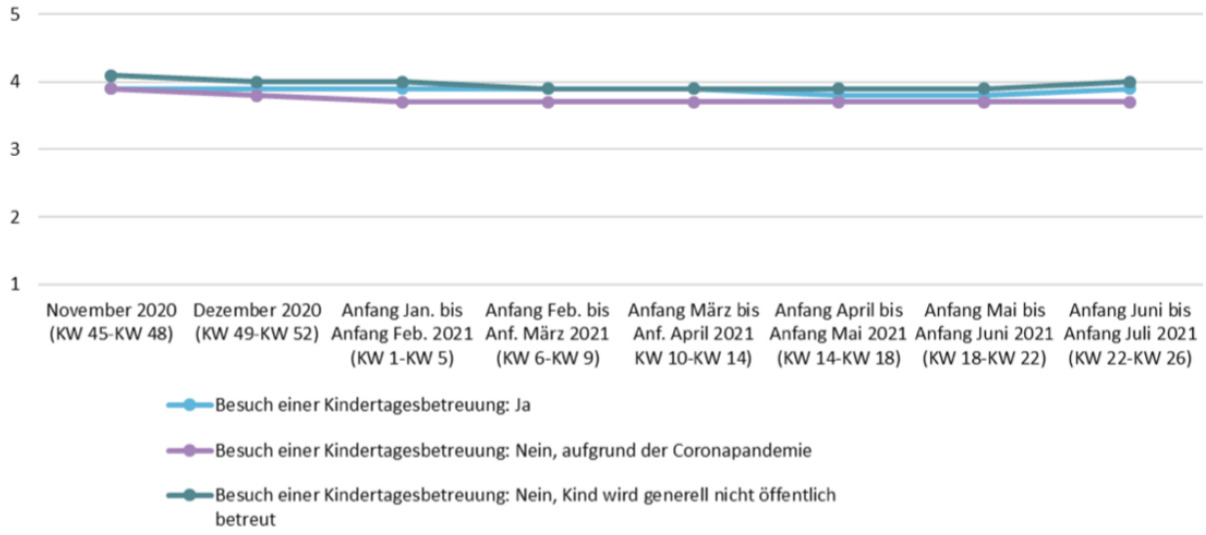


Abbildung 2–27: Von Eltern eingeschätztes Familienklima seit November 2020. Monatsbericht der Corona-KiTa-Studie, 5.8.2021, S. 9

Psychisches Befinden: BELLA-Studie

Im Mai/Juni 2020 (1. Welle) und im Dezember 2020/Januar 2021 wurden mehr als 1500 Familien im Rahmen der COPSY-Studie (www.copsy-studie.de) nach dem psychischen Wohlbefinden ihrer 7- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen online befragt. Daten zur Zeit vor der Pandemie stammen aus der „BEfragung zum seeLischen WohLbefinden und VerhAlten“ (BELLA-Studie https://tinyurl.com/accz7yup).

Von den 11- bis 17-Jährigen fühlten sich die meisten von der SARS-CoV-2-Pandemie belastet (1. Welle 70,7 %; 2. Welle 82,6 %) und hatten weniger soziale Kontakte (1. Welle 82,8 %; 2. Welle 76,1 %). Ein Teil gab an, dass die Beziehungen zu Freunden erschwert seien (1. Welle 39,3 %; 2. Welle 39,4 %) und dass Streit in der Familie zugenommen habe (1. Welle 27,6 %; 2. Welle 23,8 %).

7- bis 17-jährige Kinder und Jugendliche wurden mit mehreren international eingeführten Fragebögen zu ihrer psychischen Gesundheit und ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Abbildung 2–28). Etwas mehr als die Hälfte bezeichnet in der 2. Welle die Lebensqualität aber immer noch als normal bis hoch. Kinder aus sozial benachteiligten Familien und insbesondere Kinder mit psychisch kranken Eltern leiden deutlich mehr unter der Pandemie als ihre Peers; ihre Lebensqualität ist deutlich

© David Klemperer 2021

niedriger, psychische Probleme und generalisierte Angst doppelt so häufig und depressive Symptome drei Mal so häufig (Ravens-Sieberer, Preprint 5.3.2021).

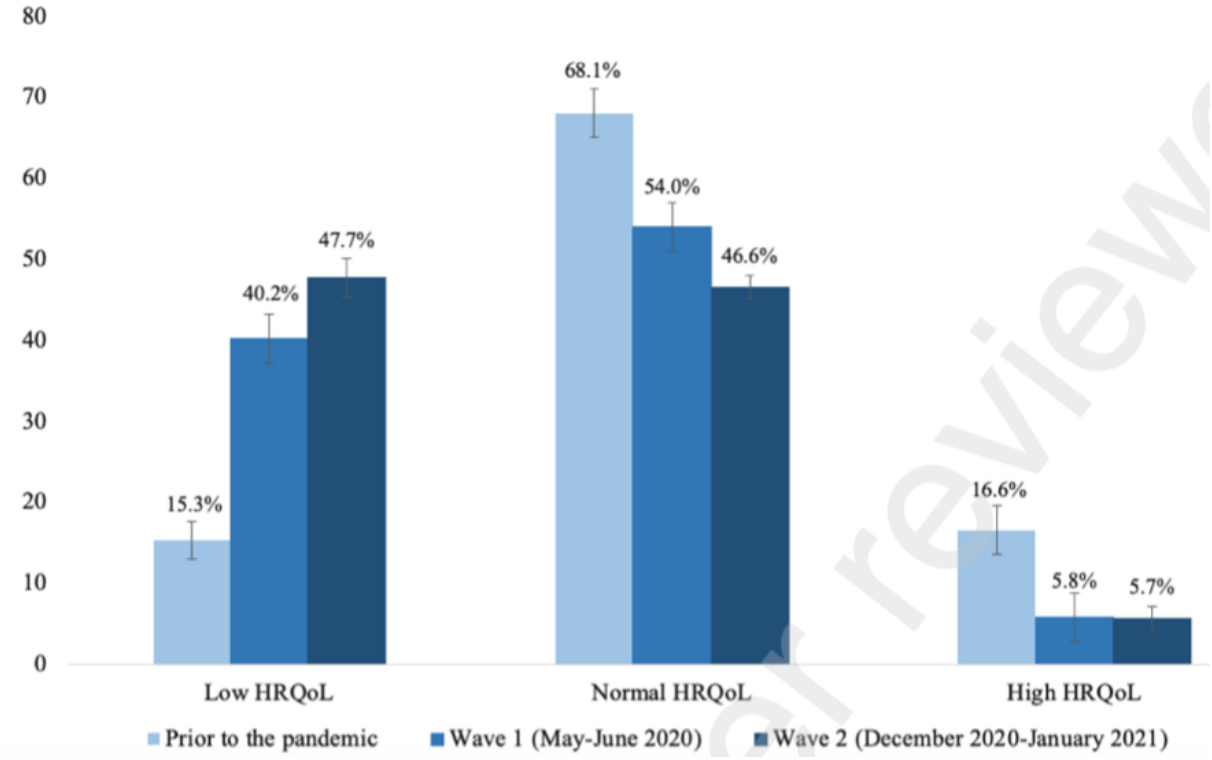


Abbildung 2–28: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL) von Kindern und Jugendlichen (7 bis 17 Jahre) vor der SARS-CoV-2-Pandemie sowie während der 1. und 2. Welle (Ravens-Sieberer, Preprint 5.3.2021, Version 6.7.2021)

Der Anteil von Kindern mit Beschwerden, die als psychosomatisch einzuordnen sind, stieg von der Befragung vor der Pandemie bis zur 2. Infektionswelle für die 5 abgefragten Bereiche deutlich an (Abbildung 2–29)

© David Klemperer 2021

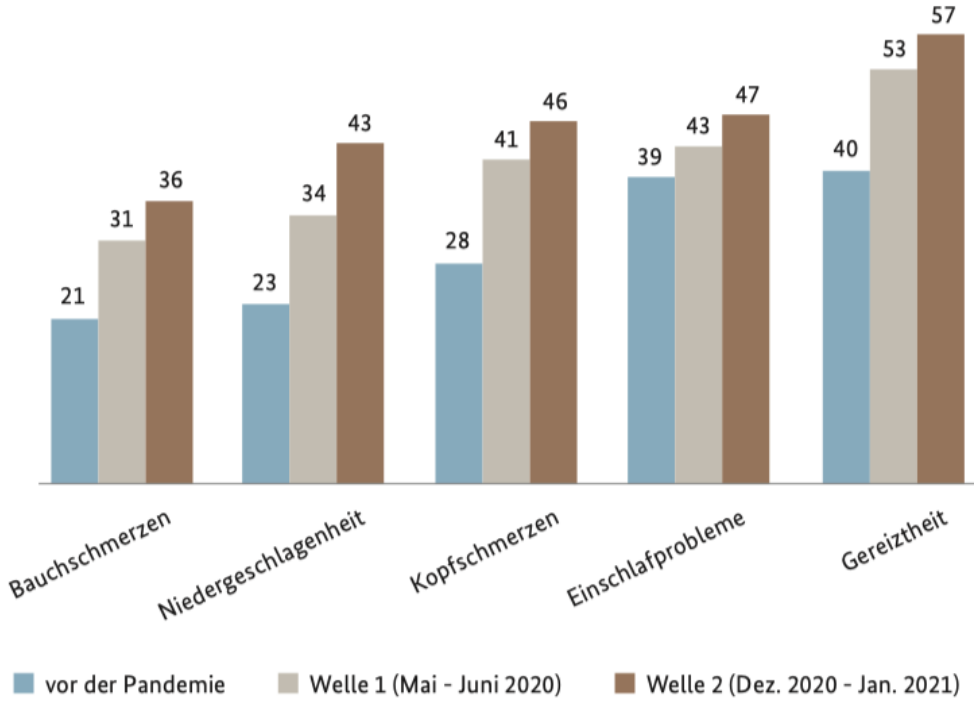


Abbildung 2–29: Subjektive Aussagen zu Beschwerden von Kindern nach dem ersten und während des zweiten Lockdowns (Anteil „mindestens einmal pro Woche“ in %.
Abbildung aus Bujard et al. 2021, S. 31, Daten Ravens-Sieberer et al. 2021

Prävention

Die Gesundheitsämter haben während der ersten SARS-CoV-2-Welle viele ihrer originären, präventiv ausgerichteten Aufgaben wegen zusätzlicher dringender Aufgaben im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie nur eingeschränkt oder gar nicht wahrnehmen können, wie eine Befragung von 11 nordrhein-westfälischen Kommunen ergab. Dazu zählen Schuleingangsuntersuchungen, zielgruppen- und bedarfsorientierte Untersuchungen, Kooperationen im Bereich Kinderschutz und Frühe Hilfen und Maßnahmen zum Schließen von Impflücken (Horacek et al. 19.4.2021).

Auf den Punkt gebracht

Die Lockdown-Maßnahmen gehen mit Einschränkungen und Belastungen für Kinder, Jugendliche und ihre Familien einher. Der Bildungserwerb wird erschwert. Der Anteil der Kinder, die körperliche oder seelische Beschwerden angeben, erreichte schon vor der Pandemie zweistellige Prozentsätze. Er hat sich während der Pandemie erhöht. Überwiegend besteht in den Familien trotz deutlicher und nach sozialer Lage sehr unterschiedlicher Belastungen eine optimistische Grundhaltung. Viele Eltern und Kinder können sich an der vermehrt miteinander verbrachten Zeit erfreuen. Unzureichend erforscht ist die Situation von Familien, die auch vor der Pandemie bereits durch einen Mangel an Ressourcen wie Bildung, Geld, Wohnen sowie Computer und Internet

© David Klemperer 2021

benachteiligt waren. Hier ist zu befürchten, dass Kinder im Bildungserwerb dauerhaft abgehängt werden, wenn nicht entschiedene Maßnahmen zur Kompensation ergriffen werden.

2.6.3 Soziale Ungleichheiten

Einkommensungleichheiten

Das Sozio-oekonomische Panel (SOEP, https://www.diw.de/de/soep), eine regelmäßige Haushaltsbefragung des DIW Berlin, informiert u.a. über die Entwicklung von Löhnen und Haushaltseinkommen. Die Ergebnisse der aktuellen Befragung im Januar und Februar 2021 zeigen, dass sich die **Einkommensungleichheit** in der Coronakrise in Deutschland leicht vermindert hat (Grabka 2021). Der Gini-Koeffizient, der umso höher ausfällt, je größer Einkommensungleichheit ist, lag Anfang 2019 bei 0,29 und nahm bis Anfang 2021 auf 0,27 ab (Abbildung 2–30). Abnehmende Tendenz in diesem Zeitraum zeigt auch das 90:10-Perzentilverhältnis, das angibt, um welchen Faktor höher das Durchschnittseinkommen der oberen 10 % im Vergleich zu den unteren 10 % in der Einkommensverteilung liegt. Dieser Faktor fiel von 3,6 auf 3,2 (Abbildung 2–30). Grund dafür sind Einkommensverluste in der Hochverdienergruppe der Selbständigen, die ein Minus von 16 % hinnehmen mussten. Das Einkommen von Angestellten, Rentnern und Beamten ist von 2019 auf 2021 gestiegen, die Einkommen von Arbeitern und Auszubildenden stagnierten, während das Einkommen von Nicht-Erwerbstätigen um 1 % sank (Grabka 2021). Die Verringerung der Einkommensungleichheit dürfte somit im Wesentlichen auf die Verschlechterung der Situation der Selbständigen zurückzuführen sein (s. S. 71).

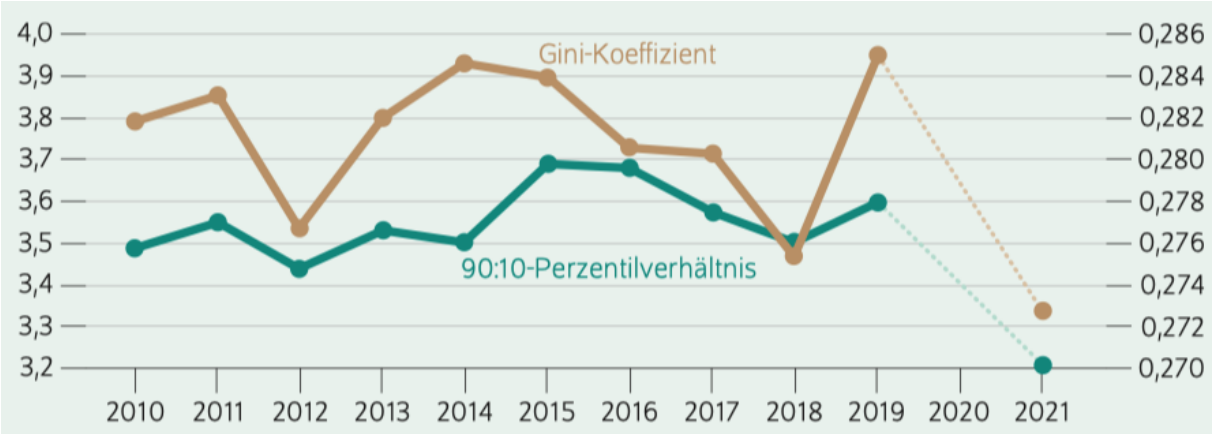


Abbildung 2–30: Entwicklung der Einkommensungleichheit in der Corona-Pandemie. 90:10-Perzentilverhältnis (linke Achse) und Gini-Koeffizient 1 (rechte Achse). Quelle: Grabka 2021

Einkommensungleichheit

© David Klemperer 2021

Die Einkommensungleichheit hat in Deutschland während der Corona-Krise wegen Einkommensverlusten von hochverdienenden Selbständigen leicht abgenommen.

Soziale Ungleichheiten

Es ist davon auszugehen, dass es mit abnehmendem sozioökonomischem Status (SES) schwieriger wird, die Coronakrise ohne größere Nachteile und Einbußen zu überstehen. So sind im Vergleich zu Haushalten mit hohem SES die Wohnungsflächen kleiner, die Möglichkeiten für Home Office häufiger nicht gegeben, die Nutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln häufiger erforderlich, die Voraussetzungen für Homeschooling häufig ungünstiger, prekäre Arbeitsverhältnisse häufiger, das Risiko für Arbeitslosigkeit höher und die finanziellen Mittel beschränkter.

Der am 16.4.2021 veröffentlichte Datenreport 2021 legt in einem eigenen Abschnitten die soziale Ungleichheit in der Beschäftigungssituation während der frühen Phase der Coronakrise dar, die Situation von Eltern zwischen Homeoffice und Homeschooling und die Auswirkungen der Coronapandemie nach Einkommens- und Bevölkerungsschichtung.

Vertiefung

Statistisches Bundesamt (Destatis), Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB). Datenreport 2021. Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. Bonn 2021. Kapitel 14 https://tinyurl.com/wv2ev6w4

2.6.4 Psychische Belastungen und Suizide

Krisen und existentielle Bedrohungen sind Risikofaktoren für psychische Störungen, die Verschlechterung von psychischen Symptomen und Suizidalität (Röhrle 9.7.2021). Aber nicht nur die Pandemie, sondern auch die zu ihrer Eindämmung ergriffenen Infektionsschutzmaßnahmen können psychische Belastungen verursachen. So belasten z. B. eingeschränkten Besuchsmöglichkeiten die Bewohner*innen von Pflegeheimen und ihre Angehörigen sowie das Pflegepersonal, die Schließungen von Bildungseinrichtungen die betroffenen Kinder bzw. Studierenden. Zu bedenken sind auch die in ihrer wirtschaftlichen Existenz bedrohten Menschen, insbesondere im Groß- und Einzelhandel, im verarbeitenden Gewerbe, im Gastgewerbe und in den Bereichen Kunst, Unterhaltung und Erholung, sowie Verkehr und Kommunikation (s. S. 68).

Daher ist die Vermutung begründet, dass es im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie zu einer Zunahme von Suiziden kommt. Bisherige Untersuchungen bestätigen dies aber nicht.

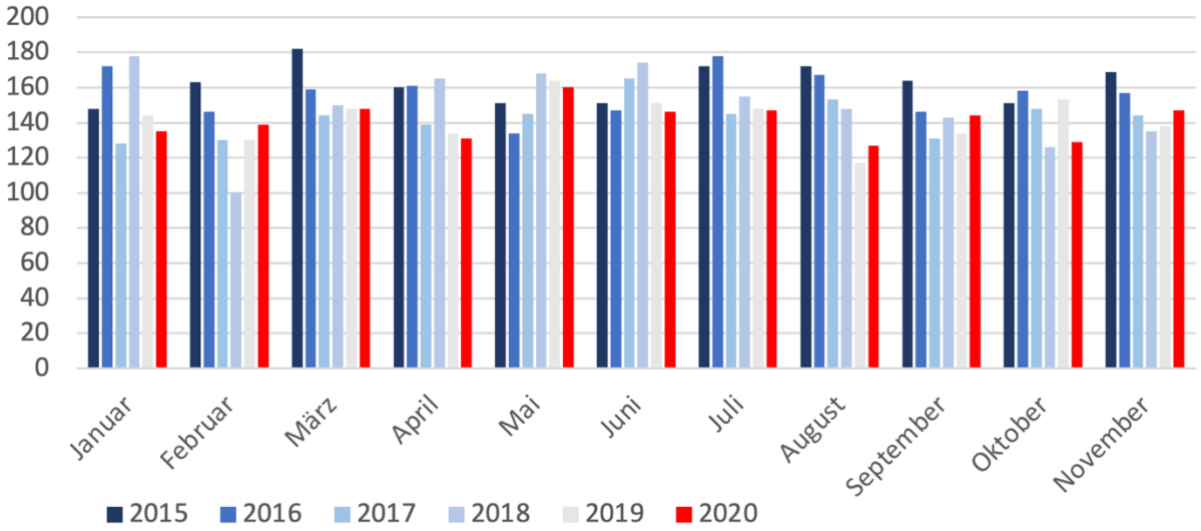
Die offizielle vorläufige Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes weist für 2020 9206 Suidzide auf, im Jahr 2019 waren es 9041 (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 4.11.2021 https://tinyurl.com/yfnuxhc).

In einer Auswertung von Daten aus 21 Ländern (16 Hocheinkommensländer, 5 Länder mit mittlerem Einkommen im oberen Bereich) zeigte sich zwischen Anfang April und Ende Juli 2020 insgesamt kein

© David Klemperer 2021

Anstieg der Suizide im Vergleich zu Daten, die mindestens bis zum 1.1.2019, teilweise bis zum 1.1.2016 zurückreichten. In 12 Ländern bzw. Regionen war die Suizidrate niedriger als zuvor. In Japan, Puerto Rico und der Stadt Wien zeigten sich bei Ausdehnung der Beobachtungsperiode bis zum 31.10.2020 hingegen ein Anstieg der Suizide; in Japan könnte der Anstieg der Arbeitslosigkeit und in Puerto Rico die Verschärfung der langjährigen wirtschaftlichen Rezession zum Anstieg beigetragen haben, der Anstieg in Wien sollte wegen der kleinen Zahlen und möglicher Zufallsschwankungen mit Vorsicht interpretiert werden (Pirkis et al. 13.4.2021). In dieser Studie war auch die Arbeit von Radeloff et al. (19.1.2021) enthalten, die für die Stadt Leipzig im Vergleich der Daten von Januar 2010 bis September 2020 keine Erhöhung der Suizide für 2020 zeigte.

Vergleichbare Ergebnisse erbringt die Auswertung der Daten aus dem „Polizeilichen Vorgangsbearbeitungssystem“ für Bayern (Abbildung 2–31).



Datenquelle: StMI, Polizeiliches Vorgangsbearbeitungssystem, LT-Drucksache 18/12912

Abbildung 2–31: Suizide in Bayern 2015 – 2020, Januar bis November.
Quelle: Bayerischer Landtag. Suizide von Kindern und jungen Erwachsenen.
Drucksache Nr. 18/14909 vom 22.03.2021. https://tinyurl.com/4tsd4p7z

Keine vermehrten Suizide in Deutschland

Die bisher vorliegenden Studien zeigen keine Zunahme von Suiziden in Deutschland im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie.

2.6.5 Abhängigkeitserkrankungen

In Deutschland ist die Zahl der an illegalen Drogen Verstorbenen um 13 % auf 1581 im Vergleich zu 2019 gestiegen. Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung weist auf verstärkte Lebenskrisen durch das Wegbrechen gewohnten Strukturen, persönlicher Hilfsangebote und von Ansprechpartnern hin

© David Klemperer 2021

(Pressemitteilung 25.3.2021 https://tinyurl.com/psmf2vn2). Der Einfluss der Infektionsschutzmaßnahmen auf die Zunahme der Drogentoten ist jedoch schwer abschätzbar.

Als weiteres Schlaglicht für den Anstieg der Drogentoten seien die USA aufgeführt. Die Zahl der an einer Überdosis Verstorbenen wird hier nach derzeitigen noch unvollständigen Meldedaten auf 93.931 im Jahr 2020 geschätzt, 2019 waren es noch 72.151 (National Center for Health Statistics, Stand der Auswertung 4.7.2021 https://tinyurl.com/yt9h8rcn). Dies steht im Zusammenhang mit der geringeren Verfügbarkeit von Heroin und dem daraus folgendem vermehrtem Gebrauch der billigeren und leichter verfügbaren Substanz Fentanyl. Fentanyl ist im Vergleich zu Heroin vielfach stärker und auch schneller wirksam, billiger und weniger gleichmäßig konzentriert; es wird häufiger geraucht als intravenös gespritzt und auch anderen Drogen beigemischt. Dadurch kommt es häufiger zu Überdosierungen und zum Tod durch Atemdepression. Dies wird noch dadurch befördert, dass der Konsum mehr als vor der SARS-CoV-2-Pandemie entgegen präventiven Empfehlungen allein erfolgt. Dadurch wird im Fall der Überdosierung seltener Hilfe gerufen, das rettende Gegenmittel Naloxon wird seltener verabreicht. Infektionsschutzmaßnahmen – die in den USA insgesamt weniger ausgeprägt waren als z.B. in Deutschland – dürften eher wenig zum Anstieg der Todesfälle an Überdosierungen beigetragen haben. Im Vordergrund stehen eher pandemiebedingte Veränderungen im Konsummuster in Verbindung mit einem chronisch defizitären Hilfesystem für Drogenabhängige.

2.6.6 Kriminalität

Die Kriminalstatistik weist für das Jahr 2020 einen Rückgang der erfassten Straftaten zum Vorjahr um 2,3 % auf 5,31 Mio. Fälle auf. Die Zahl der Wohnungseinbrüche sank um 13,9 %.

Die Zahl der Fälle von sexuellem Missbrauch von Kindern stieg um 6,8 % auf 14.594. Das BKA geht davon aus, dass die meisten Fälle in den heimischen vier Wänden stattfinden und eher unentdeckt bleiben. Der Anstieg der erfassten Fälle hinge eher damit zusammen, dass im Rahmen US-amerikanischer Fahndungen auch Fälle in Deutschland aufgedeckt wurden. Auch seien die Ermittlungen nach den großen Missbrauchsverfahren in Lügde, Bergisch Gladbach und Münster intensiviert worden.

Die Zahl der von den Jugendämtern festgestellten Fälle von Kindeswohlgefährdung stieg im Jahr 2020 mit 60.551 Fällen auf einen neuen Höchststand. Der Anstieg zu 2019 beträgt 9 % und entspricht damit der Größenordnung des jeweiligen Anstiegs der Vorjahre. Als Gründe für den Anstieg nennt das Statistisches Bundesamt neben der zunehmenden Sensibilisierung der Öffentlichkeit für den Kinderschutz die Belastungen der Familien durch den Lockdown und die Kontaktbeschränkungen. Ein Teil der Fälle könne durch die vorübergehende Schulschließungen unentdeckt geblieben sein (Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung 21.1.2021 https://tinyurl.com/kmpyzc7w).

© David Klemperer 2021

2.6.7 Autonomie von Frauen

Im Weltbevölkerungsbericht 2021 (UNFPA 14.5.2021) befasst sich der Bevölkerungsfonds der Vereinten Nationen mit Verschlechterungen für die Autonomie von Mädchen und Frauen über ihren Körper im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie. Körperliche Autonomie bezieht sich im Zusammenhang mit den nachhaltigen Entwicklungszielen der Vereinten Nationen auf die Dimensionen Gesundheitsversorgung, Empfängnisverhütung und Sex. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen können nur 55 Prozent der Mädchen und Frauen eigene Entscheidungen in allen 3 Dimensionen körperlicher Autonomie treffen (S. 19). Es gebe Hinweise dafür, dass die Förderung von sexuellen und reproduktiven Gesundheitsdiensten eingeschränkt würden (S. 14) und dass das Risiko für Genitalverstümmelung und Zwangsverheiratung zugenommen habe (S. 44). Zivilgesellschaftliche Organisationen, die Unterstützung für Überlebende von Gender-basierter Gewalt leisten, mussten ihre Aktivitäten reduzieren (S. 126). Schulschließungen erhöhen das Risiko für sexuelle Gewalt gegen Mädchen und behindern den Erwerb von Bildung als langfristig wichtigstem Faktor für körperliche Autonomie (S. 25).

Merksatz

Die Pandemie und die ergriffenen Infektionsschutzmaßnahmen gehen mit teils gravierenden Schäden für Mädchen und Frauen einher, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

2.6.8 Menschenrechtslage

Amnesty International (AI) bezeichnet die SARS-CoV-2-Pandemie im Internationalen Report 2020/21 zur weltweiten Lage der Menschenrechte als weltweiten Krisenverstärker. Regierungen weltweit seien ihrer menschenrechtlichen Schutzpflicht nicht ausreichend nachgekommen. Besonders verletzliche Gruppen wie vorerkrankte Menschen, Geflüchtete und Beschäftigte im Gesundheitswesen, Minderheiten sowie Frauen und Mädchen litten laut Amnesty am stärksten unter der Pandemie. Auch würden etwa Beschäftigte im Gesundheitswesen in der Pandemie häufig schutzlos allein gelassen. Benachteiligte Bevölkerungsgruppen seien von Lockdowns und Ausgangssperren besonders hart betroffen. Viele Arbeiter*innen im informellen Sektor – dem von der offiziellen Statistik nicht erfassten Teil der Wirtschaft – hätten ihre Arbeit verloren, ohne von einem sozialen Sicherungssystem geschützt zu sein. Homeschooling benachteilige die Kinder, denen die dafür erforderlich Infrastruktur fehle. Viele Regierungen – vor allem in Asien, im Nahen Osten, in Afrika und auf dem amerikanischen Kontinent – nutzten die Situation zur Unterdrückung Andersdenkender, indem sie alle Demonstrationen verboten, rechtswidrige Gewalt gegen Demonstrierende einsetzten, willkürliche Festnahmen durchführten und strafrechtliche Verfolgung veranlassten (AI 7.4.2021).

© David Klemperer 2021

3 Pharmakologische Interventionen: Impfung

Impfung ist laut Definition des Infektionsschutzgesetzes die „Gabe eines Impfstoffes mit dem Ziel, vor einer übertragbaren Krankheit zu schützen“.

Laut Arzneimittelgesetz sind Impfstoffe (§ 4 Abs. 4) „Arzneimittel, die Antigene oder rekombinante Nukleinsäuren enthalten und die dazu bestimmt sind, bei Mensch oder Tier zur Erzeugung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen angewendet zu werden und, soweit sie rekombinante Nukleinsäuren enthalten, ausschließlich zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionskrankheiten bestimmt sind.“

Bei Impfungen werden dem Organismus also krankheitserregerspezifische Antigene oder genetische Codes von Antigenen zugeführt, um eine schützende Immunantwort auszulösen (s. S. 20).

Zu unterscheiden ist zwischen der Teilimmunität und der vollständigen (sterilen) Immunität (s. S. 20) nach Impfung. Die **sterile Immunität** schützt geimpfte Personen vollständig vor der jeweiligen Infektion, die Viren werden daran gehindert, in die Wirtszelle einzudringen und sich zu replizieren. Die geimpfte Person kann das Virus folgerichtig nicht weitergeben, so dass sowohl Eigenschutz als auch Fremdschutz gewährleistet sind. **Teilimmunität** bedeutet, dass das Eindringen von Viren in Wirtszellen erschwert, aber nicht ganz unterdrückt wird. Die Viruslast ist somit geringer und entsprechend die Schwere der Krankheit und die Weitergabe an Andere. Eigen- und Fremdschutz sind also weniger stark ausgeprägt als bei steriler Immunität.

Bei **Impfversagen** tritt die Krankheit trotz Schutzimpfung auf. Beim primären Impfversagen wird nach der Impfung keine ausreichende Immunität aufgebaut, wie z. B. bei Personen mit Immundefizienz (s. S. 125). Sekundäres Impfversagen bezeichnet das Nachlassen der Immunität im Laufe der Zeit (s. S. 118).

3.1 Impfstoffarten

3.1.1 Konventionelle Impfstoffe

Konventionelle Impfstoffe führen das Antigen in Form von ganzen Viren oder von antigenen Bestandteilen eines Virus zu.

- Lebendimpfstoffe enthalten ganze, vermehrungsfähige, aber abgeschwächte („attenuierte“) Krankheitserreger, die keine Krankheit mehr auslösen können. Beispiele: Mumps, Masern, Röteln.
- Totimpfstoffe (auch: inaktivierte Impfstoffe) zu denen auch die sog. Subunit-Impfstoffe zählen, bestehen aus abgetöteten, nicht mehr vermehrungsfähigen Erregern oder aus antigenen Bestandteilen z. B. von der Virusoberfläche. Diese Antigene (meist Proteine) können konventionell oder mit Hilfe gentechnischer Verfahren hergestellt werden. Beispiele: Hepatitis A und B, Tetanus, Diphtherie.

© David Klemperer 2021

3.1.2 Genetische Impfstoffe

Genetische Impfstoffe enthalten Nukleinsäuren (DNA oder RNA). Der Impfstoff wird in einen Muskel injiziert und von dort in umliegende Muskelzellen („Wirtszellen“) eingeschleust und innerhalb eines kurzen Zeitraums wieder abgebaut. Der Vorgang der Einschleusung in die Zelle wird als Transduktion bezeichnet. Zu unterscheiden sind nukleinsäurebasierte Impfstoffe und virale Vektorimpfstoffe.

Nukleinsäurebasierte Impfstoffe

Nukleinsäurebasierte Impfstoffe beruhen auf der sog. Transduktion von synthetisch hergestellten Nukleinsäuren (DNA oder RNA) in die Zellen des Wirtsorganismus. Durch Eingriffe in die Proteinsynthese der Wirtszellen entsteht im geimpften Organismus ein virales Protein, das als Antigen fungiert und die entsprechende Antikörpersynthese auslöst.

mRNA-Impfstoffe bestehen meist aus synthetisch hergestellter einsträngiger messenger-RNA (mRNA), die für ein oder mehrere Virusantigene codiert. Die Proteinbiosynthese des viralen Antigens findet im Zytoplasma der Wirtszelle statt. Da mRNA sehr leicht enzymatisch abgebaut werden kann, wird sie durch eine Hülle aus Lipiden geschützt. Wegen dieser Lipidhülle muss der mRNA Impfstoff bei Temperaturen von -60 °C gelagert werden. Der aufgetaute, unverdünnte Impfstoff kann bei Kühlschranktemperaturen von 2 °C bis 8 °C für einen Monat (31 Tage) gelagert werden. Eine Veränderung des Erbgutes (Genom) bzw. der im Zellkern vorhandenen DNA ist nach heutigem Wissen nicht möglich, zum einen, weil die Impf-mRNA nicht in den Zellkern gelangt; darüber müsste die mRNA in DNA umgewandelt werden – dafür war bisher kein Mechanismus bekannt, aktuell gibt es jedoch eine Debatte darüber (Zhang et al. 6.5.2021, Parry et al. 3.8.2021, Zhang et al. 3.8.2021).

DNA-Impfstoffe enthalten die synthetisch hergestellte DNA-Sequenz des gewünschten Antigens, eingefügt in ein bakterielles Plasmid (ringförmiges DNA-Molekül). Zur Proteinbiosynthese des viralen Antigens erfordern DNA-Impfstoffe die Beteiligung des Zellkerns bzw. des Genoms der Wirtszelle. Hier bestehen offene Fragen bezüglich möglicher Fehlintegration der Impfstoff-DNA in die Zell-DNA und der denkbaren Aktivierung krebsfördernder oder Inaktivierung krebsunterdrückender DNA-Sequenzen sowie der Förderung von Autoimmunkrankheiten und Chromosomeninstabilität (Li et al 2016).

Virale Vektorimpfstoffe

Virale Vektoren sind gezielt veränderte Viren, die genetisches Material in Zielzellen einschleusen. Für COVID-19-Impfstoffe werden z. B. Adenoviren eingesetzt, bei denen es sich um häufig vorkommende Erkältungsviren handelt. Der Impfstoff entsteht durch Ersetzen bestimmter DNA-Bereiche des Adenovirus durch DNA, die das Erreger-Antigen codiert. Beim SARS-CoV-2 werden spezifische Antigene des Spikeproteins codiert. Nach Injektion in den Muskel werden die Vektorviren in Muskelzellen um die Injektionsstelle herum eingeschleust. Die DNA, die das Erreger-Antigen codiert, wird in den Zellkern aufgenommen, aber nicht in das Genom. Mithilfe entsprechender Enzyme wird die DNA des Vektors in RNA umgewandelt. Eine zufällige Integration in das Genom der Zielzelle durch

© David Klemperer 2021

sog. heterologe Rekombination ist möglich, Schäden gelten aber als unwahrscheinlich (Jötten, 23.2.2021).

Bei dem Corona-Impfstoff der Firma AstraZeneca wird ein nichtreplizierender viraler Vektor – Chimpanzee adenovirus 63 – eingesetzt. Der Sputnik V-Impfstoff nutzt für die erste Dosis das humane Adenovirus Serotyp 26 und für die zweite Dosis das humane Adenovirus Serotyp 5. Der Janssen-Impfstoff nutzt humane Adenovirus Serotyp 26.

Verändern genetische Impfstoffe das Erbgut?

Eine Veränderung des Erbguts erfordert das Eindringen des Impfstoffs in den Zellkern und die Integration von Impfstoff-DNA bzw. von Vektorvirus-DNA in die Zellkern-DNA.
Grundsätzlich erreichen Impfstoffe, die in einen Muskel injiziert werden, eine überschaubare Anzahl von Zellen, in denen sie innerhalb kurzer Zeit abgebaut werden. Muskelzellen teilen sich langsam, was die Integration von DNA erschwert.

- mRNA-Impfstoffe können das Erbgut nicht verändern, weil die mRNA nicht in den Zellkern gelangt.
- Bei DNA-Impfstoffen besteht eine – meist als theoretisch bezeichnete – Möglichkeit der Integration von Impfstoff-DNA in das Chromosom mit der Folge der Aktivierung von DNA-Sequenzen, die z. B. Tumorwachstum fördern.
- Bei Vektorimpfstoffen besteht eine – ebenfalls meist als theoretisch bezeichnete – Möglichkeit der Integration von DNA des Vektor-Virus in die DNA des Zellkerns.

Entgegen anderslautenden Darstellungen handelt es sich bei der Impfung mit genetischen Impfstoffen nicht um eine Gentherapie. Gentherapie ist definiert als das „Einschleusen von Nukleinsäuren in Zellen mit dem Ziel, einen therapeutischen Effekt zu erreichen. Defekte Gene können repariert oder inaktiviert, intakte Gene hinzugefügt werden.“ (Tobler et al. 2016, S. 273 f.). Abgesehen davon, dass mRNA und DNA-Impfstoffe zur Prävention und nicht zur Therapie eingesetzt werden, besteht ihr Wirkmechanismus – anders als bei der Gentherapie – nicht in der Veränderung von Genen.

3.2 Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen

Die Entwicklung und die Zulassung von Impfstoffen folgen grundsätzlich denselben Regeln wie die von Medikamenten (Abbildung 3–1). Nach erfolgreichen präklinischen Versuchen sowie kleineren Studien am Menschen zu Immunogenität, Nebenwirkungen und Dosisfindung (Phase I/II) hat der Hersteller der Zulassungsbehörde mit einer Phase-3-Studie (Zulassungsstudie) nachzuweisen, dass die Kriterien **pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** erfüllt sind (§ 25 Arzneimittelgesetz).

© David Klemperer 2021

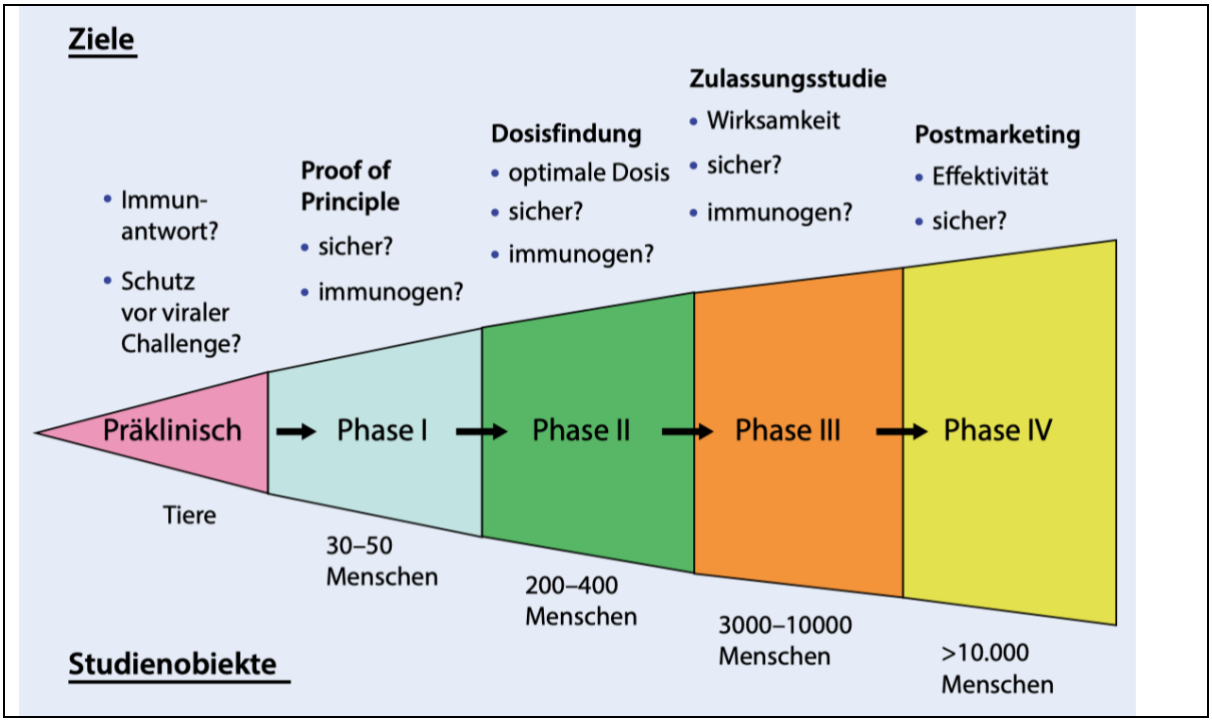


Abbildung 3–1: Phasen der klinischen Prüfung von Impfstoffen.
Quelle. Pfleiderer et al. 2015
Copyright 2015, Springer-Verlag Berlin/Heidelberg.

3.2.1 Wirksamkeit und Effektivität von Impfstoffen

Unterschieden wird zwischen den Begriffen Wirksamkeit (engl.: efficacy) und Effektivität (engl. effectiveness) von Arzneimitteln. Im Zusammenhang mit Marktzulassung ist die Wirksamkeit eines Arzneimittels unter detaillierten Vorgaben in randomisierten kontrollierten Studien nachzuweisen. Effektivität bezieht sich dagegen auf die Untersuchung eines bereits zugelassenen Arzneimittels.

Impfstoffwirksamkeit (engl. vaccine efficacy) und Impfstoffeffektivität (engl. vaccine effectiveness)

Impfstoffwirksamkeit bezeichnet den Schutz, den eine Impfung vor Ansteckung, Hospitalisierung, schweren Krankheitsverläufen und Tod bietet. Die Kriterien für die Wirksamkeit werden auch als Endpunkte oder Outcome bezeichnet. Die Wirksamkeit wird errechnet als die relative Reduktion des Risikos für die genannten Endpunkte bei Geimpften im Vergleich zu Nichtgeimpften (RKI 2015. S. 64; Krämer et al. 2020, S. 237 f.). Bei den Phase-3-Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien mit 4- bis 5-stelliger Teilnehmerzahl. Für die Marktzulassung müssen diese Studien den sog. „efficay guidelines“ des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH, https://www.ich.org) folgen. Diese Wirksamkeitsleitlinien definieren strenge Bedingungen für die Planung, die Durchführung und das Berichten an die Zulassungsbehörden.

© David Klemperer 2021

Impfstoffeffektivität bezeichnet hingegen die Schutzwirkung eines zugelassenen Impfstoffs unter den Bedingungen eines öffentlichen Impfprogramms (RKI 2015, S. Krämer et al 2010, S. 245 f.), wie z. B. der COVID-19-Impfstrategie in Deutschland. Die zu impfenden Personen und die Rahmenbedingungen unterscheiden sich von den Zulassungsstudien. Die Untersuchung erfolgt zumeist in nicht-randomisierten Studien, insbesondere in Beobachtungsstudien, wie Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, deren Potential für Verzerrungen (bias) zu berücksichtigen ist (Windeler 2008, Krämer 2010, S. 245). Als Beispiel seien Studien zum Infektionsgeschehen, wie z.B. die englische REACT-Studie (s. S. 138), und Studien zur Impfstoffsicherheit nach Marktzulassung genannt (s. S. 90).

Die Begriffe efficacy und effectiveness sind im geschilderten Kontext abgrenzbar, im Wortsinn überschneiden sie sich jedoch. Im Oxford English Dictionary (Online-Version, abgerufen 20.9.2021) wird effectiveness definiert als „the degree to which something is successful in producing a desired result" und efficacy als "the ability to produce a desired or intended result".

3.2.2 Sicherheit von Impfstoffen

An die Sicherheit von Impfstoffen sind besonders hohe Anforderungen zu stellen, weil es sich um Arzneimittel handelt, die – bezüglich der Zielkrankheit – an Gesunde verabreicht werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind daher von besonderer Bedeutung. Da Impfstoffe Arzneimittel sind, daher gelten für sie die Regelungen zur Arzneimittelsicherheit.

Arzneimittelsicherheit

Unter Arzneimittelsicherheit versteht man die fortwährende und systematische Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln (Website PEI https://tinyurl.com/bduv6xtj).

Die Beurteilung der Kurzzeit- und Langzeitsicherheit von Impfstoffen beruht im ersten Schritt auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien, also den präklinischen Studien sowie den Studien der Phasen 1 bis 3. Zulassungsstudien zielen in erster Linie auf die Untersuchung von Nutzen und Risiken unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen, sie sollten auch selten zu erwartende oder allein auf theoretischen Überlegungen möglich erscheinende UAW einbeziehen. Diese „Adverse Events of Special Interest" nehmen beispielsweise im Studienprotokoll der Phase-3-Studie des AstraZeneca-Impfstoffs knapp 4 Seiten ein und schließen u. a. Thrombosen, Embolien und immunologische Krankheiten ein (Voysey et al. 2021, Appendix 2, S. 45-48).

UAW, die selten auftreten – z.B. in 1 von 100.000 Fällen, oder in Patientengruppen, die in der Zulassungsstudien unterrepräsentiert sind, werden in der Zulassungsstudie häufig nicht erkannt. Daher können die Zulassungsbehörden nicht-interventionelle Studien an großen Patientenkollektiven im Indikationsbereich eines Arzneimittels, sog. Phase-4-Studien, veranlassen (Schott et al. 2021).

Weiterhin besteht für Ärzte die Verpflichtung und für Patienten die Möglichkeit, Verdachtsfälle von UAW an die nationale Zulassungsbehörde zu melden. Für Impfstoffe ist in Deutschland das Paul-

© David Klemperer 2021

Ehrlich-Institut (PEI) zuständig. Meldungen nimmt auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) entgegen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Verdachtsfälle von UAW nicht oder verspätetet gemeldet werden, so dass von einer Untererfassung auszugehen ist.

Vertiefung

- Datenbank mit Verdachtsfällen von Impfkomplikationen (DB-UAW) www.pei.de/db-uaw
- Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (European database of suspected adverse drug reaction reports, EudraVigilance) http://www.adrreports.eu/de/

Bei UAW, die im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen gemeldet werden, handelt es sich grundsätzlich um Verdachtsfälle. Auffällige Verdachtsfälle werden als Sicherheitssignal bezeichnet, die darauf zu untersuchen sind, ob sie möglicherweise vom Impfstoff verursacht wurden. Ursächlichkeit ist anzunehmen, wenn die jeweilige UAW bei Geimpften häufiger auftritt als in einer gesunden Vergleichsgruppe von Nicht-Geimpften. Die Beurteilung der Risikoerhöhung kann schwierig sein, weil verlässliche Daten über die Inzidenz seltener Krankheitsereignisse in einer Bevölkerung, die sog. Hintergrundinzidenz, häufig nicht vorliegen.

Sicherheitssignal

Informationen zu einem neuen oder bekannten unerwünschten Ereignis, das möglicherweise von einem Arzneimittel verursacht wird und weitere Untersuchungen erforderlich macht. Signale werden aus verschiedenen Quellen wie Spontanberichten, klinischen Studien und der wissenschaftlichen Literatur generiert.

Quelle: Paul-Ehrlich-Institut, Glossar https://tinyurl.com/52mxvbee

Das PEI veröffentlicht seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 in einem regelmäßig erscheinenden Sicherheitsbericht alle gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen von BioNTech/Pfizer und Moderna und den Vektorimpfstoffen von AstraZeneca und Janssen (Website PEI https://tinyurl.com/5a9w9b4s.

Bis zum 31.9.2021 waren 172.188 Verdachtsfälle bei 107.888.714 Impfungen gemeldet worden. 21.054 wurden als schwerwiegend klassifiziert. Für alle Impfstoffe zusammen betrug die Melderate 1,6 pro 1000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,2 pro 1000 Impfdosen (PEI 26.10.2021). Als schwerwiegend gelten Nebenwirkungen, die „tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen“ (Arzneimittelgesetz § 4 Abs. 13).

© David Klemperer 2021

Vertiefung

- Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsberichte. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 https://tinyurl.com/5a9w9b4s
- Robert-Koch-Institut. Website Sicherheit von Impfungen https://tinyurl.com/yxc2aghn

3.2.3 Impfnebenwirkungen und Impfschäden

Die unerwünschten Wirkungen von Impfungen werden in Impfreaktion und Impfkomplikation unterteilt. Impfschaden bezieht sich auf die Auswirkungen von Impfkomplikationen auf die Gesundheit und die wirtschaftliche Situation der durch Impfung geschädigten Person.

Impfreaktion und Reaktogenität

Als Impfreaktion werden erwartbare, nach wenigen Tagen abklingende Reaktionen im Rahmen der Immunantwort auf den Impfstoff bezeichnet. Lokal treten an der Injektionsstelle häufig Rötung, Schwellung und Schmerzen auf. Systemisch können Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, erhöhte Temperatur oder Fieber sowie Mattigkeit auftreten – alles Symptome wie bei einem leichten grippalen Infekt. Impfreaktionen stellen „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (UAW) dar.

Die Fähigkeit eines Impfstoffs, Impfreaktionen hervorzurufen, wird als Reaktogenität bezeichnet. Ein Impfstoff, der stärkere Impfreaktionen hervorruft als ein anderer, hat also eine höhere Reaktogenität, so z. B. der AstraZeneca-Impfstoff im Vergleich zum BioNTech/Pfizer-Impfstoff.

Impfkomplikation

Impfkomplikation ist definiert als eine „über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehende gesundheitliche Schädigung“ (Infektionsschutzgesetz § 6 Abs. 1, Nr. 3). Der Verdacht einer Impfkomplikation ist meldepflichtig. Die nach § 8 IfSG zur Meldung Verpflichteten - im Wesentlichen Ärzte – müssen den Verdachtsfall an das Gesundheitsamt melden, von dort geht die Meldung ans Paul Ehrlich-Institut, entweder direkt oder über die zuständige Landesbehörde. Dafür stellt das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) einen Meldebogen zur Verfügung (https://tinyurl.com/5x5y48hy). Das PEI wertet die Meldungen aus und bewertet die Kausalität des Zusammenhangs zwischen Impfung und Impfkomplikation nach Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2013). Ob ein Krankheitsereignis, das im zeitlichen Zusammenhang mit einer Impfung auftritt, von der Impfung verursacht wurde, erfordert u.a. ein Wissen über die sog. Hintergrundinzidenz; damit wird das Auftreten desselben Ereignisses bei Ungeimpften bezeichnet. Ein prominentes Beispiel ist der Autismus, eine eher seltene Entwicklungsstörung, deren Auftreten im zeitlichen Zusammenhang mit der Mumps-Masern-Röteln-Impfung diskutiert wurde, jedoch in gleicher Häufigkeit auch bei ungeimpften Kindern vorkommt. Eine Abklärung des Verdachts einer Impfkomplikation erfolgt u.a. durch eine Analyse der beobachteten im Vergleich zu den erwarteten Ereignissen (s. S. 107).

© David Klemperer 2021

Impfschaden

Als Impfschaden werden die gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen einer Impfkomplikation bezeichnet (§ 2, Ziffer 11 IfSG). Bei Impfschäden im Zusammenhang mit öffentlich empfohlenen Impfungen besteht ein Anspruch auf Entschädigung durch staatliche Leistungen im Rahmen des Bundesversorgungsgesetzes (§ 60 IfSG). Für die Anerkennung eines Gesundheitsschadens als Impfschaden genügt die Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Impfung und Gesundheitsschaden (§ 61 IfSG). Die Zuständigkeit für die Anerkennung liegt bei den örtlichen Versorgungsämtern.

Gibt es Spätschäden bei COVID-19-Impfstofen?

Der Fußballprofi Joshua Kimmich hat Ende Oktober 2021 Bedenken wegen „fehlender Langzeitstudien“ und somit unzureichendem Wissen über Langzeitfolgen der COVID-19-Impfung geäußert. Dem dürfte ein verbreitetes Missverständnis des Begriffs Langzeitfolgen zugrunde liegen.

Im **zeitlichen Zusammenhang** zur Impfung können Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten

- innerhalb von Minuten nach der Impfung, wie z. B. anaphylaktische Reaktionen
- Tage oder wenige Wochen nach der Impfung, wie z. B. Hautauschlag, Thrombosen, Herzmuskelentzündungen, neurologische Störungen.
- Wochen, Monate oder Jahre nach der Impfung, Beispiel: schwere Verläufe des Dengue-Fiebers bei der Dengvaxia®-Impfung seronegativer Personen durch infektionsverstärkende Antikörper (ADE bei Dengue-Fieber-Impfung, s. S. 21).

Weitere Spätschäden im Sinne von Nebenwirkungen, die erst nach langer Zeit, also nach Monaten oder Jahren auftreten, sind bisher nicht beobachtet worden und nach Einschätzung des RKI auch bei den COVID-19-Impfstoffen nicht zu erwarten (RKI Website FAQ https://tinyurl.com/8xt2ru2r). Bisher gibt es keinen Hinweis auf ADE bei den COVID-19-Impfungen.

Von Spätschäden zu unterscheiden sind kurz nach der Impfung auftretende, bislang nicht erkannte Nebenwirkungen, die mit Verzögerung festgestellt werden. Das System der Meldung von Nebenwirkungen scheint jedoch bei den COVID-19-Impfstoffen auch bei sehr seltenen Nebenwirkungen gut zu funktionieren. Dies zeigt sich am Beispiel des Kapillarlecksyndroms (s. S. 112), dass bei einer von 6 Mio. Impfdosen auftritt und zeitnah festgestellt wurde.

Bezüglich der **zeitlichen Dauer** können Nebenwirkungen

- innerhalb von Minuten verschwinden
- über Tage, Wochen und Monate anhalten
- als dauerhafter Schaden lebenslang bestehen.

Unter Langzeitfolgen sind somit Folgen zu verstehen, die über lange Zeit oder dauerhaft nach der Impfung bestehen. Aufgetreten sind sie jedoch stets spätestens innerhalb weniger Wochen nach der Impfung.

© David Klemperer 2021

Meldungen an das Paul-Ehrlich-Institut

Nebenwirkungen und Komplikationen von Impfstoffen und auch von Medikamenten kann jeder online an das Paul-Ehrlich-Institut melden. Die URL lautet: https://nebenwirkungen.bund.de

Haftung

Grundsätzlich haftet der Hersteller für Schäden, die durch zugelassene Arzneimittel aufgrund von Fehlern bei der Entwicklung, Herstellung (z.B. mangelhafte Rohstoffe), oder Instruktion (Fach- und Gebrauchsinformationen) entstehen; bei der Zulassung als hinnehmbar angesehene Nebenwirkungen unterliegen nicht der Haftung es Unternehmers (Arzneimittelgesetz § 84 https://tinyurl.com/y53uyz2h). Bei Arzneimitteln handelt sich um einen besonderen Fall der Produkthaftung, für den nicht das Produkthaftungsgesetz, sondern das Arzneimittelmittelgesetz angewandt wird (§ 15 Produkthaftungsgesetz https://tinyurl.com/2axtnz5e). Bei anerkanntem Impfschaden entschädigt der Staat im Rahmen des Bundesversorgungsgesetzes, wenn es sich um eine Impfung handelt, die von den Landesbehörden öffentlich empfohlen wird (IfSG § 60 Abs. 1 https://tinyurl.com/jy6yba) oder durch Gesetz vorgeschrieben bzw. durch die Corona-Impfverordnung erfasst sind. Damit bringt der Gesetzgeber das öffentliche Interesse an den Impfungen zum Ausdruck, die öffentlich empfohlen werden. Die Ansprüche des Geschädigten gehen über die Produkthaftung des Herstellers hinaus, weil der Staat auch solche unerwünschte Arzneimittelwirkungen entschädigt, die bei der Zulassung als hinnehmbar angesehen wurden und in den Fach- und Gebrauchsinformationen genannt werden.

Vertiefung

- Oberle D, Mentzer D, Rocha F, Streit R, Weißer K, Keller-Stanislawski B. Impfkomplikationen und der Umgang mit Verdachtsfällen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2019;62(4):450-61.

3.2.4 Zulassungsbehörden

Für die Zulassung von Impfstoffen ist in Deutschland das **Paul-Ehrlich-Institut** (PEI) zuständig. Arbeitsgrundlage ist das Arzneimittelgesetz, das den Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Arzneimittelqualität fordert. Für die Staaten der EU ist die **Europäische Arzneimittelagentur** (EMA) zuständig. Die EMA-Zulassung gilt automatische für alle EU-Staaten. Die EMA verfügt über ein spezielles Verfahren der **bedingten Zulassung** (conditional market authorization, Website EMA https://tinyurl.com/53np6uxs). Arzneimittel können in einem weniger umfangreichen und schnelleren Verfahren zugelassen werden, wenn es im Public Health -Interesse ist. Dafür muss der Nutzen der schnellen Verfügbarkeit die Risiken der unvollständigen Datenlage überwiegen. Auch die bedingte Zulassung gilt für alle EU-Staaten.

© David Klemperer 2021

In den USA entscheidet die Food and Drug Administration (FDA) über die Impfstoffzulassung. Neben der regulären Zulassung kann die FDA eine Emergency Use Authorization (EUA), eine Zulassung für den Gebrauch in Notfallsituationen erteilen. Voraussetzung ist die Feststellung einer Notfallsituation durch den Gesundheitsminister bei einer chemischen, biologischen, radiologischen oder nuklearen Bedrohung. Die FDA kann dann Medizinprodukte zur Diagnose, Behandlung oder Prävention lebensbedrohlicher Erkrankungen in einem beschleunigten Verfahren zulassen (Website FDA https://tinyurl.com/3zvbmtzf).

Die Weltgesundheitsorganisation verfügt mit dem Emergency Use Listing (EUL, Website WHO https://tinyurl.com/vyyujear) über ein eigenes Verfahren, in Public Health-Notfallsituationen Impfstoffe, Medikamente oder Diagnostika zuzulassen. Die WHO ist zwar keine Zulassungsbehörde, mit dem EUL stellt die WHO Ländern ohne ausreichende Strukturen und Kapazitäten für eigene Prüfverfahren grundlegende Informationen zu Nutzen und Risiken für eine Zulassungsentscheidung zur Verfügung.

3.3 COVID-19-Impfstoffe

3.3.1 Zulassung von COVID-19-Impfstoffen

Vor COVID-19 beanspruchten die klinischen Phasen 1 bis 3 der Impfstoffentwicklung (s. S. 89) 2 bis 10 Jahre (Heaton 2020). Zwischen dem Eintrag der Zulassungsstudie für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff in das US-amerikanische Studienregister ClinicalTrials.gov am 30.4.2020 und der Marktzulassung in den USA am 11.12.2020 liegen nur etwas mehr als 7 Monate (s. S. 100). Diese Beschleunigung wurde durch mehrere Umstände ermöglicht:

- Die Entwicklung von Impfstoffen wurde staatlich unterstützt. In den USA wurde das Programm Operation Warp Speed als Public Private Partnership am 15.5.2020 verkündet und mit etwa 10 Mrd. Dollar ausgestattet, ein deutsches Sonderprogramm mit 750 Mio. Euro (s. a. S. 98).
- Die Phasen 1 bis 3 der Entwicklung eines neuen Impfstoffs wurden nicht streng nacheinander, sondern soweit möglich parallel durchgeführt. Durch dieses Zusammenlegen und Zusammenschieben von Studien („Teleskopierung“) wurde die Entwicklungszeit entscheidend verkürzt.
- Die Zulassungsbehörden passten ihre Arbeitsweisen an. Während im Normalfall die Prüfunterlagen erst nach erfolgreicher Beendigung der Phase-3-Studie eingereicht und geprüft werden, erfolgt die Übermittlung und Prüfung der Studiendaten im „Rolling-Review-Verfahren“ für neue Impfstoffe fortlaufend. So kann die Zulassungsbehörde schnell auf die eingereichten Daten und Unterlagen reagieren.
- Bei dringendem Bedarf kann eine bedingte Zulassung von Arzneimitteln schon auf Grundlage von Zwischenauswertungen erfolgen.

© David Klemperer 2021

In Europa kann die EMA im Interesse der Allgemeinheit eine bedingte, vorerst auf ein Jahr befristete Zulassung für neue Arzneimittel auf Grundlage weniger umfassender klinischer Daten als normalerweise erforderlich empfehlen. Die Entscheidung trifft die Europäische Kommission.

Die Voraussetzungen für die bedingte Zulassung sind erfüllt, wenn

- der Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit des Arzneimittels das Risiko weniger umfangreicher Daten als normalerweise erforderlich überwiegt;
- es um die Behandlung oder Vorbeugung einer lebensbedrohlichen Krankheit geht;
- der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP https://tinyurl.com/y4kypv6d) feststellt, dass alle folgenden Anforderungen erfüllt sind:
  - Eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz des Produkts, d. h. der Nutzen für die öffentliche Gesundheit durch die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt überwiegt die Risiken, die aufgrund der vorgesehenen Nachreichung weiterer Daten bestehen.
  - Der Antragsteller legt umfassende Daten zu einem späteren Zeitpunkt vor.
  - Ein ungedeckter medizinischer Bedarf wird erfüllt.

(Website PEI. Was ist eine bedingte Zulassung? https://tinyurl.com/yyeccfht).

Von der EMA sind bisher vier Impfstoffe bedingt zugelassen und in Deutschland verfügbar (Tabelle 3–1):

Tabelle 3–1: Von der EMA bedingt zugelassene Impfstoffe

Hersteller	Impfstoffname	Wirkprinzip	Zulassung EMA	Alter
BioNTech/Pfizer	Comirnaty® BNT162b2	mRNA	21.12.2020 31.5.2021	ab 16 Jahren 12 bis 15 Jahre
Moderna	Spikevax® COVID-19-Impfstoff Moderna mRNA-1273	mRNA	6.1.2021 23.7.2021	ab 18 Jahren 12- bis 17 Jahre
AstraZeneca	Vaxzevria® ChAdOx1 nCoV-19	Vektor	29.1.2021	ab 18 Jahren
Janssen	COVID-19-Impfstoff Janssen Ad26.COV2.S	Vektor	11.3.2021	ab 18 Jahren

© David Klemperer 2021

Abbildung 3–2: In Deutschland zugelassene COVID-19 Impfstoffe – BioNTech/Pfizer, Moderna, Astra/Zeneca, Janssen/Johnson & Johnson.

Übersicht über die aktuellen Impfstoffstudien

https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_vaccine.

Vertiefung Impfstoffentwicklung

Stand der Dinge: Nationale Lenkungsgruppe Impfen https://tinyurl.com/3vz43wxj

- McGill COVID-19 Vaccine Tracker – registrierte Studien und weltweite Zulassungen https://covid19.trackvaccines.org
- WHO COVID-19 vaccine tracker and landscape https://tinyurl.com/2cy92ax4
- Coronavirus Vaccine Tracker New York Times https://tinyurl.com/d2b65n2b
- COVID-NMA initiative – living mapping and living systematic review of Covid-19 trials (Kooperation Cochrane Collaboration und WHO) https://covid-nma.com
- HTA Austria. COVID-19. Horizon Scanning System (HSS) for medicines and vaccines. Living document. https://eprints.aihta.at/1234/

Informationen zu COVID-19-Impfungen und -Impfstoffen

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Verständliche Informationen über Corona-Impfstoffe https://tinyurl.com/45nwv7r8
- Paul-Ehrlich-Institut. COVID-19-Impfstoffe https://tinyurl.com/8tujkzps
- Robert Koch-Institut. FAQ zu COVID-19 und Impfen https://tinyurl.com/yy8sakbm
- Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. STIKO-Empfehlungen zur COVID-19-Impfung https://tinyurl.com/y3aqf392
-

© David Klemperer 2021

Abbildung 3–3: Seit dem 27.12.2020 wird in Deutschland gegen COVID-19 geimpft.
Eigenes Foto

3.3.2 Förderung der Impfstoffentwicklung

Angesichts mehrerer Epidemien, wie der durch das Ebolavirus oder das Zikavirus, erstellte die WHO eine Liste von Krankheitserregern, die in der Zukunft Pandemien auslösen könnten und für die prioritär Impfstoffe entwickelt werden sollten (Website WHO https://tinyurl.com/33pjvzeu).

Da pharmazeutische Firmen in der Entwicklung von Impfstoffen für vermutlich überschaubare Zielgruppen wegen fehlender oder nur geringer Rentabilität nicht initiativ werden, wurde am 19.1.2017 auf dem Weltwirtschaftsforum in Davos die Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI, https://cepi.net) als Public-Private-Partnership von den Regierungen von Norwegen, Indien, dem britischen Wellcome Trust, dem Weltwirtschaftsforum und der Bill & Melinda Gates Foundation gegründet.

Die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen ist mit finanzieller Unterstützung von Regierungen, CEPI und Stiftungen wie der Bill & Melinda Gates Foundation massiv gefördert worden.

In den USA unterstützte die Regierung die Impfstoffentwicklung im Rahmen der Operation Warp Speed mit etwa 10 Mrd. Dollar (Wikipedia https://tinyurl.com/3y96auws).

© David Klemperer 2021

In Deutschland wurde ein BMBF-Sonderprogramm zur Impfstoff-Forschung und Entwicklung gegen Covid-19 mit einem Etat von 750 Mio. Euro für die Jahre 2020 und 2021 eingerichtet. Die Firma BioNTech erhielt daraus 375 Mio. Euro (Website Bundesministerium für Bildung und Forschung https://tinyurl.com/2hxak38p).

An staatlicher Förderung und durch Stiftungen erhielten z. B. Novavx 2,1 Mrd. Dollar, AstraZeneca / Oxford University 1,7 Mrd. Dollar, Johnson & Johnson (Janssen) 1,5 Mrd. Dollar, Moderna 957 Mio. Dollar, BioNTech/Pfizer 445 Mio. Dollar, CureVac 348 Mio. Dollar und Sinopharm / Wuhan Institute 142 Mio. Dollar (Wouters 2021).

3.3.3 Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe

Biologischer Ansatzpunkt der COVID-19-Impfstoffe ist in erster Linie das Corona-Spikeprotein (s. S 11), das dem Virus zum Eindringen in die Zelle verhilft. Die durch Impfung gebildeten Antikörper behindern das Spikeprotein bei der Anbindung an die Zelle und verhindern damit die Virusreplikation. Mutationen des Virus im Bereich des Spike-Oberflächen-Proteins (s. S. 11), das aus 1273 Aminosäuren besteht, können dazu führen, dass Varianten entstehen, die die Wirksamkeit der Impfung beeinträchtigen (s. S. 13).
Schutz vor Infektion, Hospitalisierung, schweren Verläufen und Tod sind Wirkungen zum **Selbstschutz** der Geimpften. In randomisierten kontrollierten Studien (s. S. 175) wird der Nutzen dieser Endpunkte im Vergleich von Geimpften mit Nicht-Geimpften erfasst.
Die Minderung der Transmission durch Impfung, also der Schutz Anderer vor Ansteckung durch die geimpfte Person, ist eine Wirkung zum **Fremdschutz**. Dabei schützt der Geimpfte andere Personen davor, von ihm angesteckt zu werden.
Weitere Fragen betreffen die Dauer und das Nachlassen der Impfimmunität und die damit verbundene Möglichkeit von sog. Impfdurchbrüchen (s. S. 122).

Die Wirksamkeit der Impfstoffe unterscheidet sich für die genannten Endpunkte. Sie hängt u. a. von den vorherrschenden Virusvarianten, den untersuchten Bevölkerungsgruppen und der Infektionssituation ab – bei höherer Inzidenz ist ein höherer Nutzen zu erwarten. Das Wissen aus den sich daraus ergebenden zahlreichen Frage ist zwangsläufig allein wegen der erst kurzen Verfügbarkeit der Impfstoffe unvollständig und vorläufig. Zusammenfassend ergeben die Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe (s. S. 87) und der Vektorimpfstoffe (s. S. 108) folgendes Bild:

- Sowohl die mRNA-Impfstoffe als auch die Vektorimpfstoffe schützen in hohem Maße vor schweren Krankheitsverläufen und Tod (Selbstschutz). Der Schutz vor Ansteckung mit asymptomatischem oder mildem Verlauf ist weniger gut. Dies gilt für das Ursprungsvirus wie auch für die Alpha- und Delta-Variante.
- Die Ansteckungsfähigkeit von infizierten Geimpften beträgt etwa die Hälfte im Vergleich zu infizierten Ungeimpften (Fremdschutz).

© David Klemperer 2021

- Vektorimpfstoffe gehen mit einem niedrigen, aber erhöhten Risiko für spezielle Blutgerinnsel einher (Sinusvenenthrombose, Bauchvenenthrombose). Das Risiko beträgt in Abhängigkeit vom Alter bis zu 1,1 pro 100.000 (20- bis 29-Jährige).
- mRNA-Impfstoffe gehen mit einem niedrigen, aber erhöhten Risiko für Herzmuskelentzündungen einher, die zumeist bei jungen Männern auftreten und in den meisten Fällen ohne Komplikationen ausheilen.
- Gegenüber der Deltavariante sind der mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer-Impfstoff und der Vektorimpfstoff von AstraZeneca hochwirksam (Abbildung 3–4).

Abbildung 3–4: Impfstoffwirksamkeit gegen die Deltavariante für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff (BNT162b2) und den AstraZeneca-Impfstoff (Bernal 21.7.2021).

3.3.4 mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna

BioNTech/Pfizer-Impfstoff

Der BioNTech/Pfizer-Impfstoff erhielt Impfstoff Comirnaty® (BNT162b2) ist der erste in den USA und in der EU zugelassene Impfstoff für Personen ab 16 Jahren und Kinder von 12 bis 15 Jahren gegen COVID-19. Entwickelt wurde er von der deutschen Biotechnologie-Firma Biopharmaceutical New Technologies (BioNTech) und dem US-amerikanischen Pharmakonzern Pfizer. In den USA erhielt Comirnaty® am 11.12.2020 eine Emergency Use Authorization (s. S. 95) für Personen ab 16 Jahren, die am 23.8.2021 in eine uneingeschränkte Zulassung umgewandelt wurde. In der EU erhielt der Impfstoff am 21.12.2020 eine bedingte Zulassung für Personen ab 16 Jahren.

Chronologie Impfstoff Comirnaty / BNT162b2 der Firmen BioNTech/Pfizer

Zulassung für Personen ab 16 Jahren

- 30.4.2020 Eintragung in das Studienregister ClinicalTrials.gov https://tinyurl.com/uey8jnes
- 20.5.2020 Studienprotokoll Version 1
- 30.7.2020 Studienprotokoll Version 2
- 27.7.2020 Beginn der Phase-3-Studie

© David Klemperer 2021

- 8.11.2020 Pressemitteilung über Zwischenergebnisse
- 10.11.2020 Antrag auf Zulassung bei der US-amerikanischen FDA im Rahmen der Emergency Use Authorization (s. S. 95)
- 11.12.2020 Zulassung im Rahmen der Emergency Use Authorization durch die FDA https://tinyurl.com/y3cj6m4m
- 10.12.2020 Veröffentlichung der Zulassungsstudie mit ersten Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Polack et al. 31.12.2020),
- 11.12.2020 Meldung der Washington Post, der Stabschef des Weißen Hauses habe dem Leiter der Zulassungsbehörde mit sofortiger Entlassung gedroht, wenn er die Zulassung nicht am selben Tag (statt, wie vorgesehen am Folgetag) erteile (Washington Post 12.12.2020 https://tinyurl.com/yxpbg4r5).
- 1.12.2020 Antrag auf bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorization) bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) https://tinyurl.com/yyztwsnl
- 21.12.2020 bedingte Zulassung durch die EMA (Website PEI https://tinyurl.com/ycy5euus)
- 27.12.2020 Beginn der Impfaktionen in Deutschland
- 28.7.2021 Veröffentlichung der Daten 6 Monate nach Impfung als Preprint https://tinyurl.com/8m7rwz9d
- 23.8.2021 reguläre Zulassung durch die FDA https://tinyurl.com/w25bvkxm

Zulassung für 12-bis 15-Jährige

- 27.5.2021 Veröffentlichung der Zulassungsstudie mit ersten Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit, Veröffentlichung des Studienprotokolls https://tinyurl.com/edf6k9s
- 31.5.2021 Erweiterung der bedingten Zulassung auf 12- bis 15-Jährige durch die EMA https://tinyurl.com/8p8e955a
- 4.10.2021 Bedingte Zulassung durch die EMA für die Auffrischimpfung bei Personen ab 18 Jahre frühestens 6 Monate nach der 2. Dosis (Pressemitteilung BioNTech 4.10.2021 https://tinyurl.com/vdk8zd5z)

Zulassung für 5 bis 11-Jährige

- 15.10.2021 Antrag auf Erweiterung der bedingten Marktzulassung bei der EMA (Pressemitteilung BioNTech 15.10.2021 https://tinyurl.com/5ypjza9n)
- 29.10.2021 Zulassung im Rahmen der Emergency Use Authorization durch die FDA (Pressemitteilung FDA 29.10.2021 https://tinyurl.com/7d6ucd24)

Erwachsene

Zulassungsstudie

Die Zulassungsstudie für Erwachsene wird in 152 Studienorten in den USA, Argentinien, Brasilien, Südafrika, Deutschland und der Türkei durchgeführt. Pfizer ist verantwortlich für das Design und die Durchführung der Studie, für die Erfassung, Analyse und Interpretation der Daten und für das Verfassen des Manuskripts. BioNTech ist der Sponsor.

© David Klemperer 2021

Die 43.448 Teilnehmer*innen wurden in eine Impfstoffgruppe (21.720 Teilnehmer*innen) und eine Placebogruppe (21.728 Teilnehmer*innen) randomisiert. Es wurden 2 Impfstoffdosen von jeweils 30 Mikrogramm im Abstand von 21 Tagen verabreicht. Primäre Endpunkte sind die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit ist definiert als laborbestätigter COVID-19-Fall mit typischer Symptomatik mindestens 7 Tage nach der 2. Dosis. Die Wirksamkeit leitet sich ab aus dem Vergleich der Anzahl primärer Endpunkte zwischen Impf- und Placebo-Kontrollgruppe.

In einer ersten Auswertung mit Daten bis zum 9.10.2020 traten unter Teilnehmer*innen ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion in der

– Impfgruppe	18.198 Proband*innen	8 COVID-19 Fälle	und in der
– Placebogruppe	18.325 Proband*innen	162 COVID-19-Fälle	auf.

In der Impfgruppe wurden also 5 % der Fälle der Placebo-Kontrollgruppe gezählt. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 95 %.

Primäre Endpunkte für die Sicherheit sind lokale Reaktionen (Schmerz, Rötung, Schwellung) und bestimmte systemische Reaktionen (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerz, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerz, Gelenkschmerz, Gebrauch fiebersenkender Arzneimittel), jeweils innerhalb von 7 Tagen nach Injektion. Weiterhin wird untersucht, ob im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung schwere unerwünschte Ereignisse („serious adverse events“) auftreten (z. B. Tod), die darauf geprüft werden müssen, ob sie ursächlich auf die Impfung zurückzuführen sind oder nicht.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten in der Impfgruppe häufig auf (Schmerz bis zu 83 % bei den 15- bis 65-Jährigen). Systemische Reaktionen wie Müdigkeit, Kopfschmerz und Muskelschmerz traten ebenfalls häufiger in der Impfgruppe auf.

Insgesamt traten in der Kategorie „schwere unerwünschte Ereignisse“ 6 Todesfälle auf, 2 in der Impfgruppe und 4 in der Placebogruppe. Die Untersucher beurteilten die Todesfälle in der Impfgruppe als nicht ursächlich mit der Impfung in Verbindung stehend. Die Autoren selbst weisen darauf hin, dass die Aussagen zu schweren unerwünschten Ereignissen wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit nur eine beschränkte Aussagekraft haben.

Bei einer Nachbeobachtungszeit von 2 bis weniger als 4 Monate beträgt die Wirksamkeit gegen COVID-19 90,1 %, nach mehr als 4 Monaten 83,7 %. Die Wirksamkeit gegen schwere Erkrankung bleibt mit 96,7 % jedoch sehr hoch (Thomas et al. 15.9.2021). In dieser Arbeit wird mitgeteilt, dass die meisten Probanden aus der Placebogruppe der Studie mittlerweile geimpft seien, so dass die Placebogruppe nicht mehr bestehe. Die – durchaus wünschenswerte – Untersuchung der erwünschten und unerwünschten Folgen der Impfung im randomisiert-kontrollierten Design über 6 und mehr Monate nach der 2. Dosis hinaus ist somit nicht mehr möglich. Fragen z. B. nach dem Nachlassen der Impfeffektivität für Infektion, schwere Verläufe und Tod müssen nun mit den Ergebnissen von nicht-randomisierten Studien beantwortet werden.

Weitere Studien

© David Klemperer 2021

Mithilfe der Daten der größten Krankenversicherung Israels wurde die Impfstoffwirksamkeit des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs im Vergleich von 596.618 Geimpften und der gleichen Zahl nicht Geimpfter ermittelt (Dagan et al. 24.2.2021). Für den Vergleich wurde ein Matching durchgeführt, d. h. jedem Geimpften wurde ein nicht Geimpfter zugeordnet, der bzw. die in einer Reihe wesentlicher Merkmale, wie z. B. Alter und Geschlecht, ähnlich war. Für die Gruppe der Geimpften war das Risiko für symptomatische COVID-19 um 95 % erniedrigt, für Krankenhausaufenthalt um 87 % und für einen schweren Verlauf um 92 %. SARS-CoV-2-Infektionen ohne dokumentierte Symptome waren um 90 % gemindert.

In einer weiteren Auswertung der Daten der größten Krankenversicherung Israels wurden die Risiken von geimpften, SARS-CoV-2-infizierten und nicht-infizierten Personen verglichen. Dafür wurde beobachtet, wie häufig die jeweiligen Ereignisse in den 3 Gruppen innerhalb eines Zeitraums von 42 Tagen nach dem Impfdatum auftraten. Dabei wird z. B. deutlich, dass das Myokarditisrisko im Zusammenhang mit der Impfung auf 3 pro 100.000 und im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion auf 11 pro 100.00 erhöht wird (Barda et al. 25.8.2021).

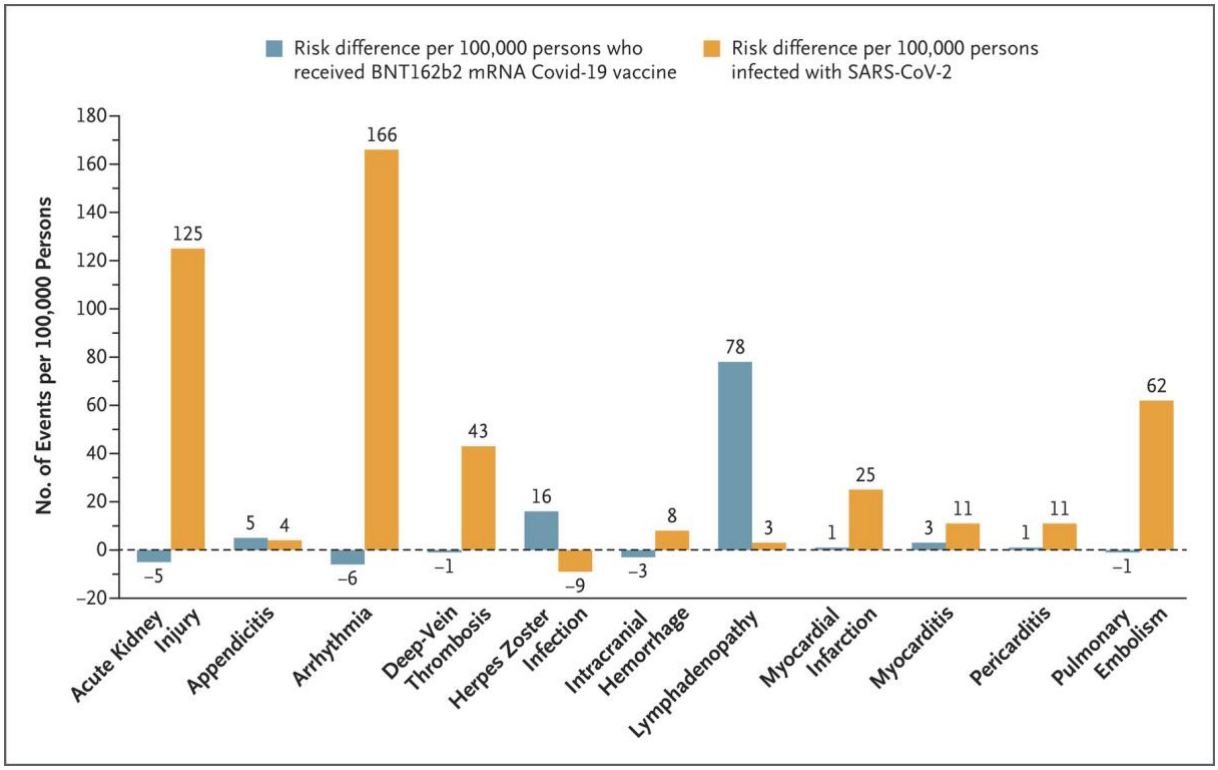


Abbildung 3–5: Risiken für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei Geimpften (blaue Säulen) und SARS-CoV-2-Infizierten (gelbe Säulen) in Relation zu Nicht-Infizierten/Nicht-Geimpften (Nulllinie). Quelle: Barda et al. 25.8.2021

Die Impfaktion für Erwachsene begann in Deutschland begann am 27.12.2020 mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff (Abbildung 3–6).

© David Klemperer 2021

Abbildung 3–6: Seit dem 27.12.2020 wird in Deutschland gegen COVID-19 geimpft.
Eigenes Foto

Abbildung 3–7: Der Autor im Impfeinsatz, Berlin Velodrom 17.5.2021

© David Klemperer 2021

Kinder

Der BioNTech/Pfizer-Impfstoff erhielt eine Erweiterung der Zulassung im Rahmen der Emergency Use Authorization (s. S. 95) bzw. der bedingten Zulassung auf

- 12- bis 15-Jährige in den USA am 10.5.2021, in der EU am 31.5.2021.
- 5- bis 11-Jährige in den USA am 29.10.2021

Grundlage für die Zulassung für die 12- bis 15-Jährigen ist eine Phase-3-Studie mit 2260 Proband*innen. 1131 erhielten den Impfstoff, 1129 erhielten eine Placeboinjektion. In der Placebogruppe traten 16 COVID-19-Fälle auf, in der Impfgruppe kein Fall. Die Immunantwort in der Impfgruppe war etwas stärker als in der Gruppe der 16- 25-Jährigen. Die Impfreaktionen entsprachen denen von Erwachsenen. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie Thrombose oder allergischer Schock (Anaphylaxie), wurden nicht berichtet (Frenck et al. 27.5.2021). Auf Grundlage dieser Studie erweiterte die EMA die bedingte Zulassung für Comirnaty am 31.5.2021 auf die Altersgruppe der 12- bis 15-Jährigen.

In der Zulassungsstudie für 5- bis 11-Jährige wurden 1528 Kinder in der Impfgruppe mit 746 Kindern in der Placebogruppe vergleichen; die Nachbeobachtungszeit für die Zwischenauswertung betrug im Median 2,3 Monate. Die Impfstoffwirksamkeit betrug 90,7 % (3 COVID-19-Fälle in der Impfgruppe, 19 in der Placebogruppe). Die Immunisierung besteht aus 2 Dosen mit reduzierter Impfstoffdosis (10 Mikrogramm) im Abstand von 21 Tagen. Der Schutz vor COVID-19 wird mit 90,7 % angegeben, schwere Nebenwirkungen seien nicht aufgetreten (Walter et al. 9.11.2021).

Am 25.3.2021 hatten BioNTech und Pfizer eine Phase-1/2/3-Studie mit Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahren in das Studienregister ClinicalTrials.gov (https://tinyurl.com/saxfvwvp) eingetragen. Die Studie umfasst 4500 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 11 Jahren in den Vereinigten Staaten, Finnland, Polen und Spanien in mehr als 90 klinischen Studienzentren (Pressemitteilung BioNTech und Pfizer 20.9.2021 https://tinyurl.com/pn29dezb).

Moderna (mRNA)

Erwachsene

Moderna ist ein US-amerikanisches Biotechnologieunternehmen, das sich auf die Entwicklung von Arzneimitteln auf Grundlage der mRNA-Technologie spezialisiert hat, daher der ursprüngliche Name ModeRNA. Der COVID-19-Impfstoff der Firma (Spikevax®, mRNA-1273) erhielt am 18.12.2020 eine Emergency Use Authorization (s. S. 95) der FDA und am 6.1.2021 eine bedingte Zulassung der EMA.

Grundlage für die Zulassung ist die COVE-Studie, eine Phase-3-Studie mit 30.420 Personen ab 18 Jahren. Als COVID-19-Fall war das Auftreten von mindestens 2 Symptomen in Verbindung mit einem positiven PCR-Test definiert. In der Impfgruppe traten bei 15.210 Probanden 11 Fälle auf, in der Kontrollgruppe unter ebenfalls 15.210 Probanden 185 Fälle, entsprechend einer Wirksamkeit von

© David Klemperer 2021

94,1 %. In der Impfgruppe traten keine schweren Verläufe und Todesfälle auf, in der Placebogruppe 30 schwere Verläufe einschließlich eines Todesfalls. Lokale und systemische Impfreaktionen (s. S. 92) traten im üblichen Rahmen auf (Baden et al. 4.2.2021, published online 30.12.2020).

In einer Folgeauswertung der 30.415 Teilnehmer (15.209 in der Impfgruppe, 15.206 in der Placebogruppe) nach einer Nachbeobachtungszeit von 5,3 Monaten (Median) betrug die Wirksamkeit für die Prävention einer asymptomatischem SARS-CoV-2-Infektion 63 % (214 Fälle in der Impfgruppe, 498 Fälle in der Placebogruppe), für die Prävention von COVID-19 jeglicher Schwere 93,2 % (55 Fälle in der Impfgruppe, 744 in der Placebogruppe) und für schwere Erkrankung 98,2 % (2 Fälle in de Impfgruppe, 106 Fälle in der Placebogruppe (El Sahly et al. 22.9.2021).

Kinder

Am 23.7.2021 erhielt Spikevax© die bedingte Zulassung für 12- bis 17-Jährige (Pressemitteilung EMA 23.7.2021 https://tinyurl.com/2284mwsy). Grundlage für die Empfehlung ist die TeenCOVE-Studie, eine Phase-2/3-Studie, an der 3.732 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren teilnehmen. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 in die Impfstoff- bzw. Placebogruppe randomisiert (Studienregister https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151). In der Impfgruppe mit 2489 Teilnehmer:innen trat kein COVID- 19-Fall-auf, in der Placebogruppe mit 1243 Teilnehmer:innen wurden 4 Fälle festgestellt, entsprechend einer Wirksamkeit von 100 % (Ali et al. 11.8.2021).

Die STIKO empfiehlt in der 14. Aktualisierung ihrer COVID-19-Impfempfehlung für Personen unter 30 Jahren ausschließlich den Einsatz von Comirnaty©. In dieser Altersgruppe wird die Impfkomplikation (s. S. 92) Herzmuskelentzündung (s. S. 107) nach Spikevax© häufiger beobachtet als nach Cominaty© (STIKO 28.11.2021).

Modifizierter Impfstoff

Derzeit läuft eine Studie mit dem modifizierten Impfstoff mRNA-1273.351, der dafür entwickelt wurde, eine starke Immunreaktion gegen die neuen bzw. modifizierten Antigene der Varianten Beta (B.1.351) und Gamma (P.1) hervorzurufen. Einer kleinen Zahl von Probanden wurde 6 bis 8 Monate nach Abschluss der Erstimpfung als einmalige Auffrischimpfung entweder der ursprüngliche Impfstoff mRNA-1273 oder der modifizierte Impfstoff mRNA-1273.351 oder der Impfstoff mRNA-1273.211 verabreicht, der aus einer Mischung von mRNA-1273 und mRNA-1273.351 besteht. Der modifizierte Impfstoff rief dabei eine stärkere Immunreaktion gegen die Varianten B.1.351 und P.1 hervor als der ursprüngliche Impfstoff mRNA-1273 (Wu et al. Preprint 6.5.2021). Dies dürfte die erste Veröffentlichung zu dem wichtigen Thema der Anpassung von Impfstoffen an neue Varianten sein.

© David Klemperer 2021

3.3.5 Impfreaktionen und Impfkomplikationen von mRNA- Impfstoffen

Der BioNTech/Pfizer-Impfstoff Comirnaty© enthält 30 Mikrogramm mRNA, der Moderna-Impfstoff Spikevax© 100 Mikrogramm. Bezüglich der Häufigkeit und Ausprägung der Impfreaktionen und der Impfkomplikationen unterscheiden sie sich nach heutiger Kenntnis nur graduell.

Impfreaktionen

Die am häufigsten berichteten häufigsten Impfreaktionen sind laut Aufklärungsmerkblatt des RKI (Website RKI https://tinyurl.com/vt98rkkx, Stand 19.10.2021):

- Schmerzen an der Einstichstelle >80 %
- Ermüdung >60 %
- Kopfschmerzen >50 %

Bei weniger als 50 % treten auf: Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Fieber, Lymphknotenschwellungen in der Achselhöhle und – bei Spikevax© – allgemeiner Ausschlag.

Impfkomplikationen

Als Impfkomplikationen (s. S. 92) werden bei mRNA-Impfstoffen folgende Reaktionen angesehen:

- akute Gesichtslähmung zwischen 0,1 % und 0,01 % mit Rückbildung innerhalb von einigen Wochen
- Nesselsucht (Urticaria, eine Form von Hautausschlag) zwischen 0,1 % und 0,01 %
- allergische Sofortreaktionen (Anaphylaxie)
- Herzmuskel- und Herzbeutelentzündungen (Myokarditis und Perikarditis) meist innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung .

Der **Myokarditis und Perikarditis** liegt nach aktueller Erkenntnis eine Autoimmunreaktion zugrunde (Verma et al. 30.9.2021).

Zur Häufigkeit der Myokarditis liegen verschiedene Studienergebnisse vor.

Das PEI führte eine Analyse der beobachteten bzw. gemeldeten im Vergleich zu den erwarteten Myokarditis-Ereignissen durch (observed versus expected Analyse). So wurden in der Gruppe der 12- bis 17-jährigen Jungen 74 Fälle von Myokarditis gemeldet, zu erwarten waren ohne Impfung 10,7 Fälle; bei den 18- bis 29-jährigen Männern wurden 191 Fälle berichtet, zu erwarten waren 112 Fälle einer Myokarditis. Die Hintergrundinzidenz (Myokarditisfälle ohne Impfung) beträgt bei 12- bis 17-jährigen Jungen 11,4 pro 100.000, bei den 18- bis 29-jährigen Männern 11,7 pro 100.000. Für Mädchen und Frauen sowie Männern ab 30 Jahren liegt nach den Daten des PEI kein erhöhtes Risiko für eine Myokarditis vor (STIKO 18.11.2021, S. 23 ff.).

Die Häufigkeit einer Myokarditis wird von der FDA aufgrund von Krankenversicherungsdaten für Comirnaty® für 16- bis 17-jährige männliche Jugendliche auf 1: 5.000 geschätzt (arznei-telegramm 18.10.2021 https://tinyurl.com/55saamuk). Eine israelische Studie kommt zu vergleichbaren

© David Klemperer 2021

Ergebnissen. In Israel werden alle Personen mit Myokarditis stationär aufgenommen, daher dürften die Ergebnisse zuverlässig sein. Bei jungen Männern zwischen 16 und 19 Jahren besteht mit 1 : 6637 das höchste Risiko, bei 20- bis 24-Jährigen beträgt das Risiko 1 : 9200, bei 25- bis 29-Jährigen 1 : 14.300. Im Vergleich zu Ungeimpften ist das Risiko für die genannten Altersgruppen deutlich erhöht, bei den 16- bis 19-Jährien um den Faktor 9. Das Risiko ist für Frauen deutlich niedriger, beträgt bei den 16- bis 19-Jährigen 1 : 99.583 und ist mit 1:46.400 in der Gruppe der 18- bis 24-Jährigen am höchsten (arznei-telegramm 18.10.2021 https://tinyurl.com/55saamuk, Mevorach et al. 6.10.2021).

Der Verlauf der Myokarditis ist in den meisten Fällen mild und es kommt zu einer vollständigen Ausheilung. In der israelischen Studie (Mevorach et al. 6.10.2021) wurde ein Todesfall berichtet.

Die Symptome einer Myokarditis sind unspezifisch, im Vordergrund, stehen Müdigkeit, Leistungsknick, Kurzatmigkeit, Schmerzen im Brustkorb und Herzrhythmusstörungen, die als Herzstolpern wahrgenommen werden. Die Behandlung besteht in erster Linie in Schonung. Unterlassene Schonung erhöht das Risiko für Herzschwäche und Herzrhythmusstörungen.

Myokarditis und Perikarditis

sind seltene, aber nach mRNA-Impfung etwas häufiger auftretende Nebenwirkungen. Bei 100.000 Geimpften ist mit 1 bis 5 zusätzlichen Fällen zu rechnen, vorwiegend bei 12- bis 30-jährigen männlichen Personen. Das Risiko ist bei SARS-CoV-2-Infektion mehr als dreifach höher im Vergleich zur mRNA-Impfung (Barda et al. 25.8.2021).

3.3.6 Vektorimpfstoffe von AstraZeneca und Johnson & Johnson

AstraZeneca / Oxford University

Der Vektorimpfstoff (Vaxzevria®, ChAdOx1 nCoV-19 bzw. AZD1222,) wurde am Jenner-Institut (non-profit) der Universität Oxford entwickelt, die Patente sind Eigentum eines Spin-offs der Universität. AstraZeneca ist der exklusive Lizenznehmer (Garrison 2020) und hat sich verpflichtet, während der Pandemie den Zugang zum Impfstoff ohne Profit zu unterstützen (Pressemitteilung AstraZeneca 13.6.2020 https://tinyurl.com/5x4s7fhj). Die EMA hat Vaxzevria® am 30.1.2021 für alle Menschen ab 18 Jahren bedingt zugelassen. In Deutschland wird Vaxzevria® wird seit Anfang Februar verimpft.

In einer Zwischenauswertung von 4 Phase-3-Studien mit knapp 9000 Teilnehmer*innen traten nach 2 Impfungen in der Impfgruppe 26 Fälle (0,6 %) und in der Placebogruppe 71 Fälle (1,6 %) von COVID-19 auf. Dies entspricht einer Wirksamkeit bzw. relativen Risikoreduktion von 70,4 % (Voysey 8.12.2020). In einer aktualisierten und erweiterten Zwischenauswertung von etwa 17.000 Teilnehmer*innenraten betrug die Wirksamkeit für alle Ausprägungen von COVID-19 66,7 %. Krankenhausaufenthalt und Todesfälle wegen COVID-19 traten in der Impfgruppe nicht auf, in der

© David Klemperer 2021

Kontrollgruppe wurde 5 Fälle von Krankenhausaufenthalt; und 1 Todesfall registriert. (Voysey et al. 22.2.2021). Die hohe Wirksamkeit bezüglich schwerer Verläufe bestätigt eine Beobachtungsstudie aus Schottland, die eine Wirksamkeit von mehr als 90 % für den Endpunkt „COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisung“ auch in den höheren Altersgruppen ergeben hat (Vasileiou et al., Preprint 19.2.2021).

Die Impfreaktionen wie Rötung und Schwellung an der Einstichstelle sowie Mattigkeit, Fieber und Schüttelfrost (s. S. 92) scheinen stärker ausgeprägt zu sein als bei den zugelassenen mRNA-Impfstoffen, bei jüngeren Personen wiederum stärker als bei Älteren.

Gegen die südafrikanische Variante Beta (B.1.351) scheint der AstraZeneca-Impfstoff nur gering wirksam zu sein. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit etwa 2000 Teilnehmern betrug die Wirksamkeit nur 10,4 % (Madhi 16.3.2021). Diese geringe Wirksamkeit könnte bei nennenswerter Durchimpfung der Bevölkerung mit dem AstraZeneca-Impfstoff der Variante Beta einen Selektionsvorteil verschaffen, der eine Anpassung der Impfstrategie erfordert (s. S. 13).

Der AstraZeneca-Impfstoff hat seit seiner Zulassung durch die EMA am 30.1.2021 eine wechselvolle Geschichte durchlaufen.

- 29.1.2021 STIKO empfiehlt Vaxzevria® nur für unter 64-Jährige
  Die STIKO, zuständig für Impfempfehlungen in Deutschland, urteilte vorsichtiger als die EMA und empfahl den Impfstoff „aufgrund der derzeit verfügbaren Daten nur für Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren“ einzusetzen (2. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung 29.1.2021 https://tinyurl.com/4kn2hba3).
- 12.3.2021 STIKO empfiehlt Vaxzevria® auch für die über 64-Jährigen
  Mittlerweile vorliegende neue Daten zur Wirksamkeit in höheren Altersgruppen veranlassen die STIKO, den Impfstoff jetzt auch für die über 64-Jährigen zu empfehlen (STIKO 12.3.2021, S. 17 ff. https://tinyurl.com/r5xzndtt).
- 1.4.2021 STIKO empfiehlt Vaxzevria® nur für Personen im Alter ≥ 60 Jahre. Für Vaxzevria®-Erstgeimpfte unter 60 Jahren empfiehlt sie die Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff.
  Grund für die erneute Veränderung der Empfehlung sind die vorwiegend bei jüngeren Frauen aufgetretenen Komplikation von ungewöhnlichen Thrombosen, der impfstoffinduzierten immunen thrombotischen Thrombzytopenie (VITT, s.u.). Eine individuelle Entscheidung nach Aufklärung über die Risiken gemeinsam von Ärzt*in und Patient*in sei auch für die jüngeren Altersgruppen möglich.

Jede dieser Empfehlungen war wissenschaftlich gut begründet und das Ergebnis einer Abwägung, die die Sicherheit der zu Impfenden in den Vordergrund stellte.

Johnson & Johnson/Janssen

Der Impfstoff Ad26.COV2.S nutzt das humane Adenovirus Serotyp 26 als Vektor. Der Impfstoff wurde ursprünglich als Einmaldosis verabreicht. Die STIKO empfiehlt jedoch seit dem 18.10.2021 eine

© David Klemperer 2021

zusätzliche Dosis mit einem mRNA-Impfstoff ab 4 Wochen nach der Janssen-Impfung zur Optimierung des Impschutzes (STIKO 18.10.2021, S. 4).

In Deutschland wird der Impfstoff seit Ende April 2021 verimpft.

In eine Phase-3-Studie (Sadoff et al. 21.4.2021) in acht Ländern (Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Mexico, Peru, Südafrika, USA) mit knapp 40.000 Proband*innen betrug die Wirksamkeit für alle Ausprägungen von COVID-19 66 % und für schwere Verläufe 85 %. Die Wirksamkeit für schwere Verläufe lag auch bei der südafrikanischen Variante noch bei 81,7 %. Die lokalen und systemischen Impfreaktionen waren zumeist leicht bis moderat und klangen innerhalb weniger Tage ab.

Die Immunantworten auf die besorgniserregenden Varianten Alpha, Beta und Gamma zeigen eine Abschwächung des humoralen Anteils (s. S. 20) und den weitgehenden Erhalt des zellulären Anteils (s. S. 20). Wie sich dies auf die Schutzwirkung auswirkt, ist noch nicht bekannt. Die Deltavariante wurde in dieser Studie noch nicht untersucht (Alter et al. 9.6.2021).

Eine Untersuchung der Immunantwort auf eine Auffrischimpfung zeigte die stärksten Effekte bei heterologer Impfung mit dem Moderna-Impfstoff, etwas niedrigere Effekte bei dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff und eine nur schwache Immunantwort auf die homologe Auffrischimpfung mit dem Janssen-Impfstoff (Atmar et al. Preprint 15.10.2021).

3.3.7 Impfreaktionen und Impfkomplikationen der zugelassenen Vektorimpfstoffe

Impfreaktionen

Art und Häufigkeit der Impfreaktionen nach Vaxzevria ® bzw. COVID-19 Vaccine Janssen sind ähnlich.

In den Zulassungsstudien wurden berichtet:

- Schmerzen an der Einstichstelle (>40 %)
- Kopfschmerzen, Ermüdung, Muskelschmerzen (>30 %)
- Fieber, Husten, Gelenkschmerz, Übelkeit
- erhöhte Temperatur und Schüttelfrost (mehr als 30 %),
- Gelenkschmerzen und Übelkeit (mehr als 20 %).
- Verringerung der Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie), Erbrechen, Durchfall, Schmerzen in Armen oder Beinen, Fieber (1 % bis 10 %)
- Lymphknotenschwellungen, Schwindel, Schläfrigkeit, vermehrtes Schwitzen, Juckreiz, Bauchschmerzen, Nesselsucht, allgemeiner Hautausschlag (0,1 % bis 1 %)

© David Klemperer 2021

Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombzytopenie

Die Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombzytopenie (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia, VITT) ist eine schwerwiegende Komplikation der beiden zugelassenen Vektorimpfstoffe. Erste Berichte zu Vaxzevria® stammen aus März 2021. Gleichbedeutend ist die Bezeichnung Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS). Es handelt sich um Thrombosen an ungewöhnlichen Stellen, wie Sinusvenenthrombosen im Gehirn und Thrombosen im Bauchraum, aber auch in den tiefen Beinvenen und als Lungenembolie.

Auslöser für Thrombosen ist eine immunologisch vermittelte Störung der Blutgerinnung mit Aktivierung der Blutplättchen und anschließender Verringerung ihrer Zahl (Thrombozytopenie) (Greinacher et al. 9.4.2021). Die immunologische Störung ist bei über 90 % der betroffenen Patienten nach 3 Monaten verschwunden (Schönborn et al. 8.9.2021). VITT tritt in der Mehrzahl der Fälle 2 bis 3 Wochen nach der ersten Impfdosis auf. Die Häufigkeit wird auch bei Personen unter 60 Jahren auf weniger als 1:10.000 bei Geimpften dieser Altersgruppe geschätzt (Aufklärungsmerkblatt RKI, Stand 19.10.2021 https://tinyurl.com/3u7memya).

Die Symptome hängen von der Lokalisation der Thrombose bzw. Blutung ab. Als Hinweis auf VITT gelten: plötzliches Auftreten von Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen, Beinschmerzen, anhaltende Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, weiterhin neurologische Symptome wie starke oder anhaltende Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen oder Krampfanfälle und durch Blutergüsse (Petechien) außerhalb der Injektionsstelle der Impfung. Bleibende Schäden und tödlicher Ausgang sind möglich.

In Olmsted County, Minnesota, betrug die Inzidenz der Sinusvenenthrombose 15 Tage nach Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen 8,65 pro 100.000 Personenjahre, für Frauen 13,01 und für Männer 4,41 pro 100.000 Personenjahre. Das Risiko war für Frauen 5,1fach höher als vor der Pandemie (Ashrani et al. 1.11.2021).

Das PEI erhielt für Vaxzevria© bis zum 31.8.2021 175 Meldungen einer Thrombose mit Thrombopenie (103 Frauen, 70 Männer, 1 Person unbekannt) bei 12.645.915 verabreichten Impfdosen (1,38 Verdachtsfälle auf 100.000 Impfdosen). Für die COVID-19 Vaccine Janssen® wurden bis zum 31.8.2021 13 VITT-Fälle bei 2.852.260 Impfdosen gemeldet (0,46 Verdachtsfälle auf 100.000 Impfdosen).
Die STIKO empfiehlt seit Anfang Juli 2021 generell nach Erstimpfung mit dem AstraZeneca-Impfstoff Vaxzevria® die Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff (heterologe Boosterimpfung, Kreuzimpfung) (STIKO 8.7.2021). Diese Kreuzimpfung bewirkt möglicherweise eine bessere Immunreaktion als die zweimalige Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca bzw. von BioNTech/Pfizer-Impfstoff (Hillus et al. 12.8.2021, Liu et al. online first August 6, 2021, Tenbusch et al. 29.7.2021).

© David Klemperer 2021

Kapillarlecksyndrom

Bei etwa einer von 6 Mio. Impfdosen COVID-19 Vaccine Janssen wurde ein Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome, CLS) berichtet, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang (Rote Hand Brief 19.7.2021 https://tinyurl.com/3yyjxa43). Beim CLS handelt es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild, bei dem es aufgrund erhöhter Durchlässigkeit der Kapillarwände zu einem massiven Austritt von Blutplasma und Bluteiweißen in das umliegende Gewebe kommt. Daraus folgen ausgedehnte Ödeme sowie ein erniedrigter Blutdruck bis hin zum Kreislaufschock (Wikipedia https://tinyurl.com/257pj28a).

Guillain-Barré-Syndroms

Beim Guillain-Barré-Syndrom (GBS) handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des peripheren Nervensystems, die sich zumeist über mehrere Wochen entwickelt und sich durch Missempfindungen an Händen und Füßen und darauf folgenden Lähmungen zeigt. Bis zum 30.6.2021 wurden weltweit 108 Fälle des GBS im Zusammenhang mit der COVID-19 Vaccine Janssen erfasst. Die EMA hält einen kausalen Zusammenhang für möglich und listet das GBS als eine seltene Komplikation der COVID-19 Vaccine Janssen (Website EMA 22.7.2021 https://tinyurl.com/5db3nw7b). Der Verlauf ist meist gutartig, es kam jedoch vereinzelt zu Todesfällen.

3.4 COVID-19-Impfstoffe (noch) ohne Zulassung in der EU

3.4.1 Novavax (Subunit)

Novavax ist ein US-amerikanisches Pharmaunternehmen, das Impfstoffe entwickelt und herstellt. Der Novavax-Impfstoff trägt die Bezeichnung NVX-CoV2373. Es handelt sich um einen Subunit-Impfstoff.

In einer Phase-3-Studie mit 15.187 Teilnehmer:innen erzielte der Impfstoff eine Wirksamkeit von 86,3 % gegen die Alphavariante des SARS-CoV-2 und von 96,4 % gegen die übrigen Varianten. Kriterium für die Wirksamkeit (primärer Endpunkt) waren alle Verlaufsformen einer SARS-CoV-2-Infektion ab 7 Tage nach der 2. Dosis. Von den 106 COVID-19-Fällen traten 10 in der Impfgruppe und 96 in der Kontrollgruppe auf. Die fünf festgestellten schweren Verläufe (sekundärer Endpunkt) wurden nur bei nicht Geimpften verzeichnet. Die Studie wurde in Großbritannien mit etwa 15.000 Proband*innen im Alter von 18 bis 84 Jahre durchgeführt (Heath et al. 30.6.2021). Das Studienprotokoll ist veröffentlicht (Website New England Journal of Medicine https://tinyurl.com/3yxdrvav).

Der Impfstoff wird derzeit in einer Phase-3-Studie in den USA und Mexico, in einer Phase-3-Studie in Großbritannien und in einer Phase-2b-Studie in Südafrika untersucht. Die Studienprotokolle sind veröffentlicht (Website Novamax https://tinyurl.com/yepa9em6).

© David Klemperer 2021

In Großbritannien nehmen 15.000 Probanden im Alter von 18 bis 84 Jahren an der Studie teil. Eine erste Auswertung ergab für den primären Endpunkt laborbestätigter symptomatischer COVID-19-Fall eine Wirksamkeit von 96,4 % für den in Wuhan aufgetretenen Stamm und 86,3 % für die Alphavariante. Die Ergebnisse dieser Studie sind bisher nur vom Hersteller als Pressemitteilung veröffentlicht (Website Novavax 11.3.2021 https://tinyurl.com/n8de2be6).

In Südafrika nehmen 4387 Probanden im Alter von 18 bis 84 Jahren teil, 2206 erhielten den Impfstoff, 2200 eine Placeboinjektion. 15 COVID-19-Fälle taten in der Impfgruppe auf, 29 Fälle in der Placebogruppe, entsprechend einer Wirksamkeit von 49,4 %. Die hier festgestellten fünf schweren Verläufe traten alle in der Placebogruppe auf. Bei den Infizierten herrschte die Betavariante (B.1.351) vor (Shinde et al. 5.5.2021).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat am 3.2.2021 mit der der Prüfung des Impfstoffs in einem Rolling-Review-Verfahren (s. S. 95) begonnen (https://tinyurl.com/8ac24cd8).

Der Antrag auf Zulassung ging am 17.11.2021 bei der EMA ein (Pressemitteilung EMA 17.11.2021 https://tinyurl.com/3pyen6fz).

3.4.2 Vektor: Gamaleja-Institut, Moskau

Gam-COVID-Vac, auch als Sputnik V bezeichnet, wurde vom staatlichen Gamaleja-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie in Moskau (Website: https://www.gamaleya.org/en) entwickelt. Es handelt sich um einen Vektorimpfstoff (s. S. 108) mit der Besonderheit, dass für die zwei erforderlichen Injektionen zwei unterschiedliche Vektoren eingesetzt werden, was die Entwicklung von Resistenzen gegenüber dem Impfstoff erschweren soll.

Eine vorläufige Zulassung erteilte das russische Gesundheitsministerium am 11.8.2020, noch vor Beginn einer Phase-3-Studie. In zwei Phase-1/2-Studien mit insgesamt 76 Teilnehmer*innen hatte der Impfstoff eine gute Immunogenität gezeigt (Logunov et al. 8.9.2020).

Eine Phase-3-Studie mit 40.000 Teilnehmer*innen war am 26.8.2020 von den zuständigen Stellen genehmigt worden. Rekrutiert werden Teilnehmer*innen in Russland, Belarus sowie aus den Vereinigten Arabischen Emiraten, Indien, Venezuela, Ägypten und Brasilien.

Erste Ergebnisse der Phase-3-Studie wurden am 2.2.2021 im Lancet veröffentlicht (Logunov 2.2.2021). Zwischen dem 7.9. und 24.11.2020 waren 21.977 Proband*innen in die Studie aufgenommen und im Verhältnis 3:1 in die Impfgruppe bzw. Placebogruppe randomisiert worden. Ausgewertet wurden die Daten von 19.866 Proband*innen. COVID-19 wurde bei 45 von 16.501 (0,3 %) Personen in der Impfgruppe und 62 von 5476 (1,3 %) Personen in der Placebogruppe diagnostiziert, was einer relativen Risikoreduktion von 91,6 % entspricht. In der Altersgruppe der über 60-Jährigen entwickelten 2 von 1611 Teilnehmern der Impfgruppe und 8 von 533 Teilnehmern der

© David Klemperer 2021

Placebogruppe COVID-19 eine SARS-CoV-2-Infektion, was einer relativen Risikoreduktion von 91,8 % entspricht. Schwere Verläufe von COVID-19 traten nur in der Placebogruppe auf.

Mitte Juni 2021 ist der Impfstoff in 68 Ländern zugelassen, dabei handelt es sich weit überwiegend um Niedrigeinkommensländer. EMA, FDA und WHO haben bisher keine Zulassung erteilt. Die EMA begann Anfang März 2021 mit der Prüfung des Impfstoffs in einem Rolling-Review-Verfahren (s. S. 95) bekannt (Pressemitteilung EMA 4.3.2021 https://tinyurl.com/5dewebwj). In Erwartung der Zulassung haben Bayern und Mecklenburg-Vorpommern bereits Verträge über die Lieferung des Sputnik V-Impfstoffs geschlossen. Derweil hat sich die slowakische Arzneimittelbehörde ŠÚKL gegen die Verwendung bereits gelieferten Sputnik V-Impfstoffs ausgesprochen, weil der Hersteller wichtige Auskünfte verweigere.

Bedenken gegenüber dem Sputnik V-Impfstoff

In Russland wurde der Impfstoff eigesetzt, bevor die Phase-3-Studie Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit begonnen hatte. Die Forscher haben bis jetzt das Studienprotokoll für die Phase-3-Studie nicht veröffentlicht. Zwei Veröffentlichungen in der – eigentlich – renommierten Fachzeitschrift The Lancet weisen grobe Fehler und Unstimmigkeiten auf, die dem Herausgeber der Zeitschrift hätten auffallen müssen. Die Autoren haben den eigentlich zugesagten Zugang zu den Rohdaten der Phase-3-Studie nicht gewährt. Der Impfstoff hat keine Zulassung von einer renommierten Zulassungsbehörde erhalten (van Tulleken 6.5.2021).

Vertiefung

- Website: https://sputnikvaccine.com
- Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Sputnik_V_COVID-19_vaccine

3.4.3 Inaktivierte Impfstoffe: BBIBP-CorV, CoronaVac, VLA2001

BBIBP-CorV und CoronaVac sind 2 in China entwickelte und hergestellte inaktivierte Impfstoffe (s. S. 86), deren Wirksamkeit und Sicherheit in einer dreiarmigen randomisierten kontrollierten Studie untersucht werden.

BBIBP-CorV (auch: Sinopharm COVID-19 Impfstoff) wird vom Wuhan Institute of Biological Products hergestellt, einer Tochtergesellschaft der China National Pharmaceutical Group (Wikipedia https://tinyurl.com/yh7mbx6w), die auch als Sinopharm bezeichnet wird. Beim verwendeten Virus handelt es sich um das SARS-CoV-2 Stamm WIV04.

CoronaVac wird von dem privaten chinesischen Unternehmen Sinovac Biotech (http://www.sinovac.com) hergestellt. Beim verwendeten Virus handelt es sich um das SARS-CoV-2 Stamm WIV0 HB02.

In der ersten Auswertung einer dreiarmigen randomisierten kontrollierten Studie mit 40.382 Teilnehmer*innen betrug die Wirksamkeit für BBIBP 72,8 % und für CoronaVac 78,1 % (Al Kaabi et al. 26.5.2021).

© David Klemperer 2021

Beide Impfstoffe haben eine Zulassung für die Verwendung in Notfallsituationen von der WHO (WHO-EUL, s. S. 95) erhalten. Auf dieser Grundlage haben zahlreiche Länder, zumeist Niedrigeinkommensländer, einer nationalen Zulassung erteilt.

VLA2001 ist ein Impfstoff der französischen Firma Valneva der aus inaktivierten vollständigen SARS-CoV-2 besteht. In einer Pressemitteilung vom 18.10.2021 berichtet die Firma über eine laufende Phase-3-Studie mit 4012 Erwachsenen und 660 Jugendlichen (Studienregister https://tinyurl.com/df4bp248). In eine Zwischenauswertung bewirkt VLA2001 im Vergleich zum AstraZeneca-Impfstoff eine stärkere Produktion neutralisierender Antikörper und eine vergleichbare Bildung von Abwehrzellen (Pressemitteilung Valneva 18.10.2021 https://tinyurl.com/d5en9b3s).

Vertiefung

McGill COVID-19 Vaccine Tracker

- BBIBP-CoV https://tinyurl.com/hpcwxunx
- CoronaVac https://tinyurl.com/4auu4dr8
- Valneva: VLA2001 https://tinyurl.com/7zubyrtr

3.4.4 mRNA: CureVac

Die Tübinger Firma Curevac (https://www.curevac.com) hat ihren mRNA-Impfstoff CVnCoV aus dem Zulassungsverfahren bei der EMA herausgenommen (Pressemitteilung CureVac 12.10.2021 https://tinyurl.com/ts4fthu6). Der Impfstoff wurde seit Dezember 2020 in einer Phase-2b/3-Studie mit mehr als 35.000 Proband*innen in 11 Ländern in Europa und Lateinamerika untersucht. Im Vergleich zu den mRNA-Impfstoffen von BioNTech/Pfizer-Impfstoff und Moderna war die Wirksamkeit in einer Zwischenanalyse mit 47 % gegen eine COVID-19-Erkrankung jeglichen Schweregrades deutlich geringer (Pressemitteilung Curevac 16.5.2021 https://tinyurl.com/frtbaxt6).

Die Fima will jetzt auf die Entwicklung eines Impfstoffs der 2. Generation (CV2CoV) fokussieren. CV2CoV hat bei nicht-menschlichen Primaten eine deutlich bessere Immunantwort hervorgerufen als CVnCoV. Eine Studie an Menschen soll im 4. Quartal 2021 beginnen (Pressemitteilung CureVac 16.8.2021 https://tinyurl.com/yzv8ecmw).

Vertiefung

McGill COVID-19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/jnymderc

3.4.5 DNA-Impfstoffe: Zydus Cadila und INOVIO

Der Impfstoff **ZyCoV-D** der indischen Firma Zydus Cadila erhielt am 20.8.2021 weltweit als erster DNA-Impfstoff eine Emergency Use Authorization der indischen Arzneimittelbehörde (Pressemitteilung Zydus 20.8.2021 https://tinyurl.com/ywb2rv4m). Die Zulassung gilt für Personen ab 12 Jahren, verabreicht werden 3 Dosen im Abstand von 4 Wochen. ZyCoV-D wird seit Januar 2021 an 12- bis

© David Klemperer 2021

99- Jährigen in einer Phase-3-Studie mit etwa 28.000 Probanden untersucht (McGill COVID-19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/kh28wj49 und Studienregister https://tinyurl.com/298v5udf), Ergebnisse sind bislang nicht in einer seriösen Fachzeitschrift veröffentlicht. In einer Phase-1-Studie mit 48 Probanden erwies sich der Impfstoff als effektiv, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf (Momin et al. 17.7.2021).

Der Impfstoff INO-4800 der amerikanischen Firma Inovio (https://tinyurl.com/1g1xa1pe) wird seit November 2020 an über 18-Jährigen in einer Phase-2/3-Studie untersucht. An der Phase-2-Studie nehmen 400 Proband*innen und an der Phase-3-Studie über 6000 Proband*innen teil. Ergebnisse der Phase-3-Studie sind noch nicht publiziert (McGill COVID-19 Vaccine Tracker https://tinyurl.com/6epxeh2b und Studienregister https://tinyurl.com/wkdfa76m).

3.5 Impfung von Schwangeren, Kindern, Älteren und Immungeschwächten

Kinder und Schwangere werden üblicherweise aus den Studien ausgeschlossen, die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführt werden. Wenn sich das neue Arzneimittel bzw. der Impfstoff in der Allgemeinbevölkerung als ausreichend sicher erwiesen hat, werden zusätzliche Zulassungsstudien initiiert. Für beide Zielgruppen laufen derzeit Phase-3-Studien.

3.5.1 Schwangere und Stillende

Das Risiko von Schwangeren, im Falle von COVID-19 einen schweren Verlauf zu erleiden, ist erhöht (s. S. 42). Die Fragen nach Sicherheit und Wirksamkeit der COVID-19-Impfstoffe für Schwangere und die Sicherheit für das Ungeborene sind daher von großer Bedeutung.

Die STIKO hat am 17.9.2021 in ihrer 10. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung die Empfehlung für eine COVID-19-Impfung mit 2 Dosen eines mRNA-Impfstoffs für alle bisher nicht oder unvollständig geimpften Schwangeren ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel und für alle Stillenden ausgesprochen (Website RKI https://tinyurl.com/pssuh4ds). Bis dahin hatte die STIKO wegen unzureichender Daten keine generelle Impfempfehlung für Schwangere gegeben und lediglich keine Bedenken gegen die Impfung von Stillenden geäußert (STIKO 8.7.2021, S. 16 f.).

Die US-amerikanischen CDC hatten am 11.8.2021 eine noch weitergehende Impfempfehlung ausgesprochen, die alle Personen umfasste, die „schwanger sind, stillen, versuchen schwanger zu werden oder in der Zukunft schwanger werden könnten“ (CDC. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. Updated Aug. 11, 2021 https://tinyurl.com/3puuvkym).

Grundlage der Einschätzung, dass der Nutzen der Impfung die Risiken der Infektion und Erkrankung für Mutter und Kind überwiegen, sind in erster Linie die Daten der Monitoring-Systeme der CDC und der FDA zur Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen (Website CDC https://tinyurl.com/ykz2f26t).

© David Klemperer 2021

Die im April 2021 veröffentlichte vorläufige Auswertung der Daten von knapp 4000 schwangeren Frauen zeigte keine Auffälligkeiten für den Schwangerschaftsverlauf und für das Kind. Wegen der Impfpriorisierung handelte es sich weit überwiegend um medizinisches Personal. Fast alle Frauen waren im 3. Schwangerschaftsdrittel geimpft worden (Shimabukuro et al. 21.4.2021).

Eine Auswertung im Rahmen des CDC Vaccine Safety Datalink (Website CDC https://tinyurl.com/fxny8amf) zeigte keine Erhöhung der Spontanaborte bei Schwangeren in einem Zeitraum bis 28 Tage nach COVID-19-Impfung im Vergleich zu nicht geimpften Schwangeren (Kharbanda et al. 8.9.2021).

Eine weitere Auswertung der Daten von 2456 Frauen (380 vor Beginn der Schwangerschaft mit einem mRNA-Impfstoff geimpft, 1230 im 1. Schwangerschaftsdrittel, 846 im 2. Schwangerschaftsdrittel) zeigte keine Erhöhung des Fehlgeburtsrisikos (Zauche et al. 8.9.2021).

Die Wirksamkeit der Impfung bei Schwangeren belegt eine Beobachtungsstudie aus Israel, in der die Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich von je 7530 geimpften und nicht geimpften Schwangeren untersucht wurde. In der Gruppe der Geimpften traten im Zeitraum 28 bis 70 Tage nach der Impfung 10 (0,33 %) und in der Gruppe der Nicht-Geimpften im selben Zeitraum 46 Infektionen (1,64 %) auf (Goldshtein et al. 12.7.2021).

Eine gute Immunität (s. S. 20) zeigte sich auch in einer Kohortenstudie von 84 schwangeren und 31 stillenden Frauen (Gray et al. 26.3.2021).

3.5.2 Kinder

Die STIKO hat am 19.8.2021 in der 9. Aktualisierung ihrer COVID-19-Impfempfehlung die COVID-19-Impfung mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe für 12- bis 17Jährige allgemein empfohlen (Website RKI 19.8.2021 https://tinyurl.com/6v368stn). Damit erweitert sie ihre Empfehlung aus der „6. Aktualisierung der COVID-10-Impfempfehlungen“ vom 10.6.2021, in der eine allgemeine Empfehlung nur bei Vorerkrankungen empfohlen wurde, die mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe von COVID-19 einhergehen, wie z. B. Adipositas, ein Body Mass Index über 30 kg/m^2, Beeinträchtigungen der Immunabwehr, Trisomie 21 und Krebs. Weiterhin wird die Impfung für Kinder empfohlen, in deren Umfeld sich Personen befinden, die ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben und selbst nicht geimpft werden können oder wegen einer immunsuppressiven Therapie möglicherweise keinen ausreichenden Impfschutz haben. Die aktualisierte Empfehlung beruht auf neuen und umfangreicheren Daten zu Impfnebenwirkungen, insbesondere zur Herzmuskelentzündung (s. S. 107) und dem für Kinder und Jugendliche deutlich erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion bei Vorherrschen der Deltavariante. Die Empfehlung ziele in erster Linie auf den direkten Schutz der Kinder und Jugendlichen vor COVID-19. Die Impfentscheidung solle nur nach ärztlicher Aufklärung zu Nutzen und Risiko erfolgen, sie solle nicht zur Voraussetzung sozialer Teilhabe gemacht werden.

© David Klemperer 2021

Aufgrund von Modellrechnungen geht die STIKO davon aus, dass durch die Impfung der 12- bis 17-Jährigen ein nur geringer Effekt auf den Verlauf der 4. Welle zu erwarten ist (Anhang 1 zur 9. Aktualisierung, S. 20). Effektiver sei das Schließen der Impflücken bei den Erwachsenen.

Zwischenzeitlich hatten einige Politiker Druck auf die STIKO ausgeübt und dabei nicht berücksichtigt, dass die Zulassung durch die EMA und Empfehlungen der STIKO unterschiedliche Zielrichtungen haben, wobei für die STIKO die Nutzen-Schaden-Abwägung für das einzelne Kind im Vordergrund steht.

Die Impfung hatte sich einer Phase-3-Studie des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs auch bei 12- bis 15-Jährigen als effektiv im Verhindern von symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen erwiesen (s. S. 105). Die Impfgruppe war allerdings mit 1131 Proband:innen klein. Auch die Zulassungsstudie von Moderna (s. S. 106) erlaubt mit knapp 2.489 Geimpften keine zuverlässigen Aussagen über seltene Nebenwirkungen. Die Überwachungsdaten des amerikanischen Impfprogramms mit fast 10 Mio. geimpften Kindern und Jugendlichen ergeben jedoch mittlerweile ein zuverlässigeres Risikoprofil.

Die FDA hat Ende Oktober 2021 dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff eine Emergency Use Authorization (s. S. 95) für 5- bis 11-Jährige erteilt (Pressemitteilung FDA 29.10.2021 https://tinyurl.com/kvupnwy6). Grundlage sind Zwischenergebnisse der Zulassungsstudie von Walter et al. (9.11.2021, s. S. 105). Die EMA berät derzeit über die Ausweitung der Zulassung auf 5- bis 11-Jährige (Pressemitteilung EMA 18.10.2021 https://tinyurl.com/5etkhh9f).

3.6 Immunität, Impfdurchbruch, Auffrischimpfung, Immundefizienz

3.6.1 Nachlassen der Impfeffektivität

Für viele impfpräventable Krankheiten, wie z.B. Tetanus, Diphterie, Keuchhusten, Poliomyelitis und Hepatitis B, besteht die Grundimmunisierung aus 3 Dosen Impfstoff, die im 1. Lebensjahr verabreicht werden. Das Nachlassen der Impfeffektivität nach Grundimmunisierung ist ein normaler physiologischer Vorgang, daher werden für die Mehrzahl der Krankheiten Auffrischimpfungen empfohlen. Die STIKO hat dafür einen Impfkalender entwickelt, der regelmäßig aktualisiert wird (Website RKI https://tinyurl.com/5ctcb4t2).

Für eine grobe Abschätzung der Impfeffektivität nach Farrington et al. (1993) wird der Anteil vollständig Geimpfter unter COVID-19-Fällen und der Anteil vollständig Geimpfter in der Bevölkerung herangezogen. Abbildung 3–8 zeigt die Entwicklung der Impfeffektivität ab Woche 28/2021. Während die Effektivität gegen Infektion leicht abfällt, bleibt sie in Deutschland gegen Hospitalisierung, intensivmedizinischer Behandlung und Tod weitgehend erhalten.

© David Klemperer 2021

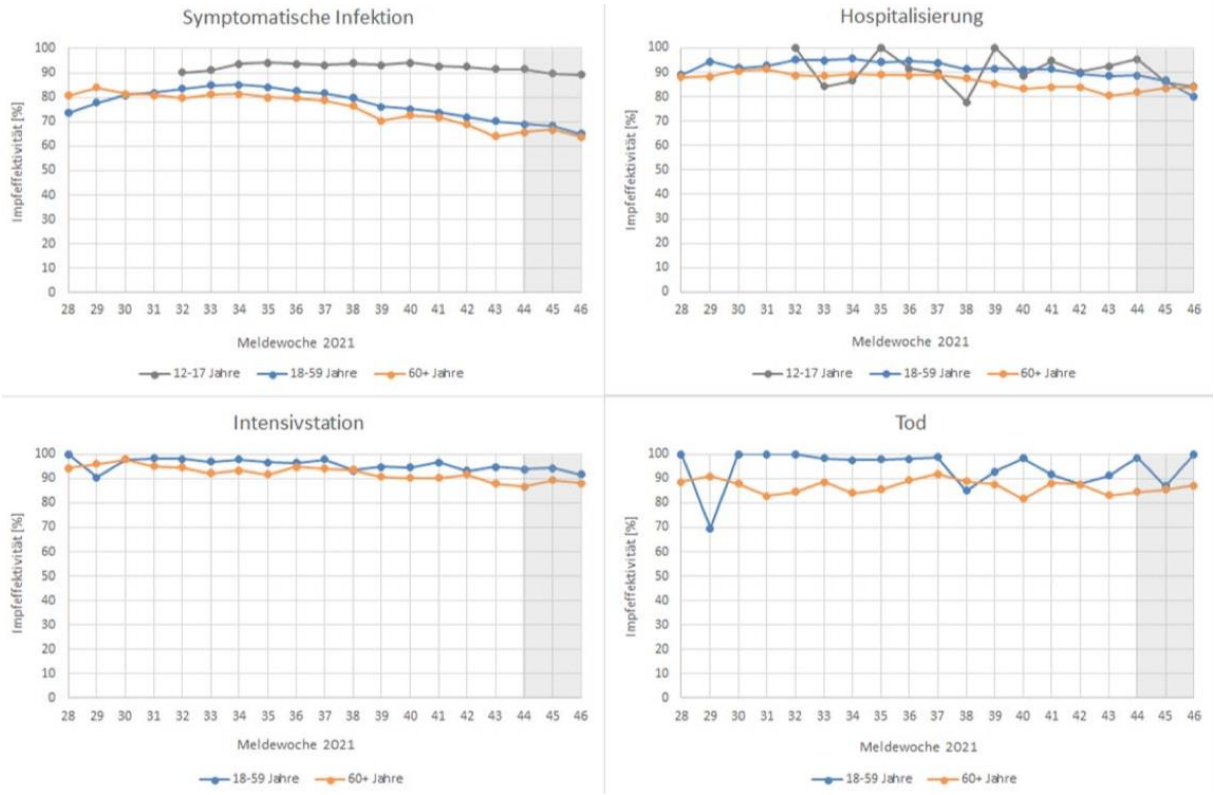


Abbildung 3–8: Effektivität der COVID-19-Impfungen gegenüber symptomatischer COVID-19-Erkrankung, COVID-19 assoziierter Hospitalisierung, Intensivmedizinischer Behandlung und Tod und nach Altersgruppe. Für die 12- bis 17-Jährigen wurde aufgrund kleiner Fallzahlen nur die Effektivität gegen symptomatische Infektion und Hospitalisierung berechnet (graue Linie). Datenstand 23.11.2021. RKI. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht 25.11.2021, S. 25

Den Daten von 780.225 geimpften Mitgliedern der größten amerikanischen Krankenversicherung (Veterans Health Administration) zufolge fällt die Effektivität gegen Infektion von 87,9 % im Februar 2021 auf 47,8 % im Oktober 2021 ab, am stärksten beim Janssen-Impfstoffs auf 13,1 % (Abbildung 3–9).

© David Klemperer 2021

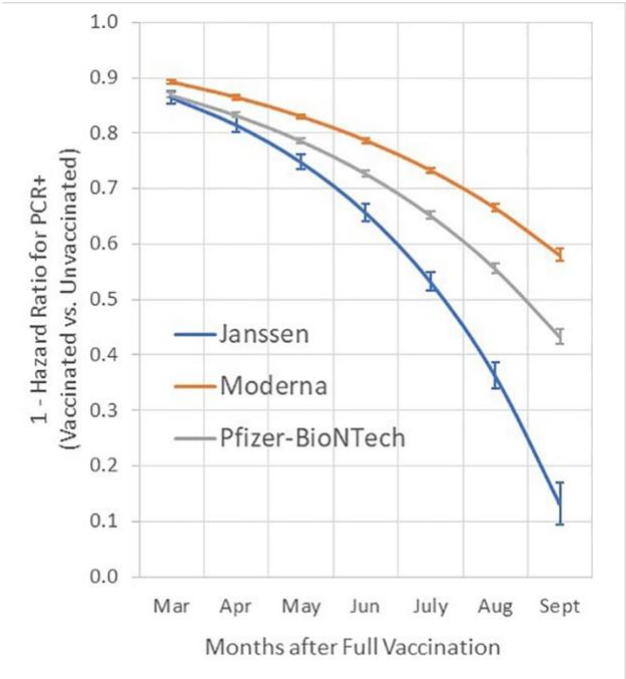


Abbildung 3–9: Impfeffektivität für SARS-CoV-2-Infektion für 3 Impfstoffe.
Quelle: Cohn et al. 4.11.2021

Die Wirksamkeit gegen Tod betrug in dieser Studie im Oktober noch 73 % für den Janssen-Impfstoff, 81,5 % für den Moderna-Impfstoff und 84,3 % für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff. Auch bei einem Teil der Geimpften kann eine SARS-CoV-2-Infektion also tödlich verlaufen. Am Beispiel der Personen ab 65 Jahren zeigt Abbildung Abbildung 3–10 die höchste Überlebensrate für geimpfte Nichtinfizierte (PCR negativ), gefolgt von geimpften Infizierten (PCR positiv). Nicht-Geimpfte Infizierte haben die niedrigste Überlebensrate (Cohn et al. 4.11.2021).

© David Klemperer 2021

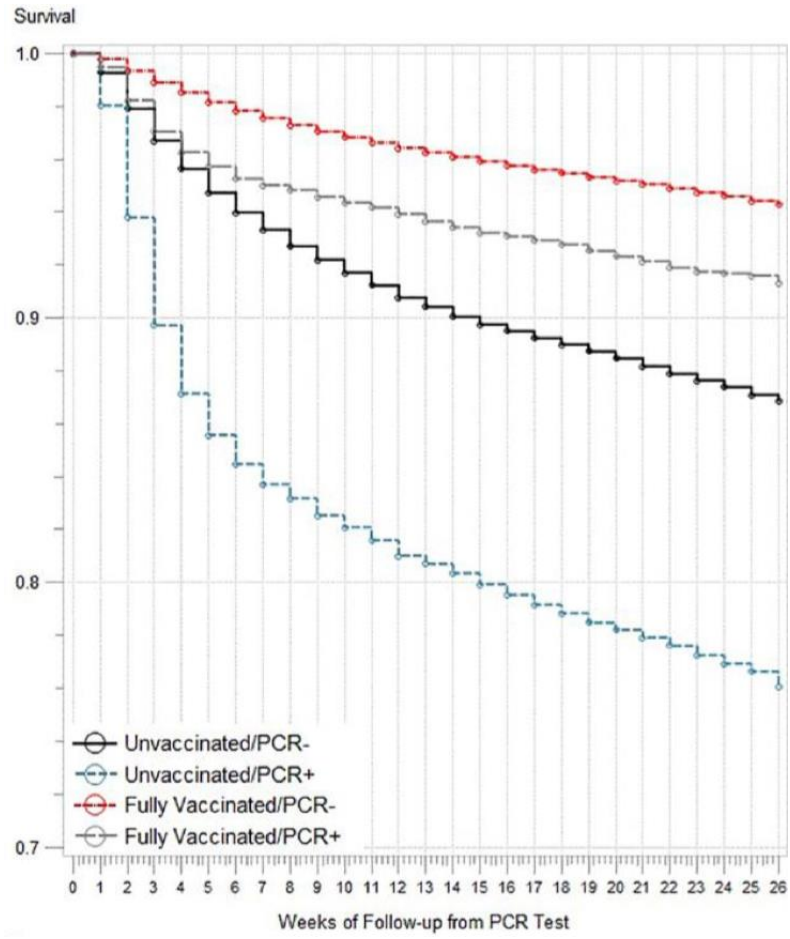


Abbildung 3–10: Überlebensrate von Geimpften bzw. nicht-geimpften Infizierten und Nicht-infizierten. Quelle: Cohn et al. 4.11.2021

Weitere Studien gelangen zu ähnlichen Ergebnissen (z. B. Thomas et al. 4.11.2021, Mizrahi et al. 4.11.2021, Nordström et al., Preprint 25.10.2021, Glatman-Freedman et al. 17.9.2021). Unterschiede in den Studienergebnisse dürften u.a. auf Unterschiede der Studiendesigns, der Studienpopulationen und der Nachbeobachtungszeiten zurückzuführen sein.

Wie lange hält der Impfschutz von COVID-19-Impfstoffen an?

Die Wirkung gegen SARS-CoV-2-Infektion lässt innerhalb von Monaten deutlich nach. Der Schutz vor schweren COVID-19-Verläufen und Tod scheint auch nach 6 Monaten insgesamt noch gut zu sein. Bei Männern sowie älteren Personen und bei Personen mit Vorerkrankungen lässt der Schutz jedoch deutlicher nach.

3.6.2 Impfdurchbruch

Folge des nicht 100%igen Impfschutzes sowie des Nachlassens der Impfeffektivität sind Impfdurchbrüche, die als symptomatische Infektion nach vollständiger Immunisierung mit einem

© David Klemperer 2021

Impfstoff bzw. mehr als einem Impfstoff definiert sind. Der Begriff „Durchbruch“ suggeriert in der Medizin im Allgemeinen ein dramatisches oder auch katastrophales Ereignis und ist daher im Zusammenhang mit Impfungen eher unpassend.

Definition Impfdurchbruch

Impfdurchbruch wird als ein COVID-19-Fall (Nachweis der Infektion mittels PCR oder Erregerisolierung) definiert, für den eine vollständige Impfung und eine klinische Symptomatik angegeben wurden. Eine vollständige Impfung liegt vor, wenn zwischen einer abgeschlossenen Impfserie (2 Dosen Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), eine Kombination von Vaxzevria mit Comirnaty bzw. Spikevax oder 1 Dosis Janssen (Johnson & Johnson)) und der SARSCoV-2-Infektion (Erkrankungs-, Diagnose- oder Meldedatum) mindestens zwei Wochen liegen. RKI. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht 25.11.2021, S. 23

Aus den nach dem Infektionsschutzgesetz übermittelten Meldedaten werden am RKI regelmäßig die Impfdurchbrüche identifiziert. Aufgrund des Beginns der Impfkampagne am 27.12.2020 und der RKI-Definition waren Impfdurchbrüche frühestens ab dem 1.2.2021 (Kalenderwoche 5) zu erwarten.

Dem RKI wurden seit dem Beginn des Impfdurchbruch-Monitorings Anfang Februar 2021 (Kalenderwoche 5) bis zum 24.11.2021 (Kalenderwoche 46) 261.735 Impfdurchbrüche gemeldet (RKI. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht 25.11.2021, S. 23). Zu diesem Zeitpunkt waren in Deutschland 118,7 Mio. COVID-19-Impfungen verabreicht worden, 68,1 % der Bevölkerung – 56,6 Mio. Bürger:innen – waren vollständig geimpft, 6,6 Mio. hatten darüber hinaus eine Auffrischimpfung erhalten (RKI. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht 25.11.2021, S. 17).

Abbildung 3–11 zeigt auf der linken Seite die symptomatischen COVID-19-Fälle Geimpfter pro 100.000 Geimpfter im Vergleich zu den COVID-19-Fällen Ungeimpfter pro 100.000 Ungeimpfter für 3 Altersgruppen ab Woche 28, auf der rechten Seite eine analoge Darstellung für die Hospitalisierung. Die um ein Vielfaches höheren Inzidenzen für Ungeimpfte sind offensichtlich, wenngleich einige Limitationen der Datenlage, z.B. bei den Angaben zum Impfstatus in den Meldedaten, zu beachten sind.

© David Klemperer 2021

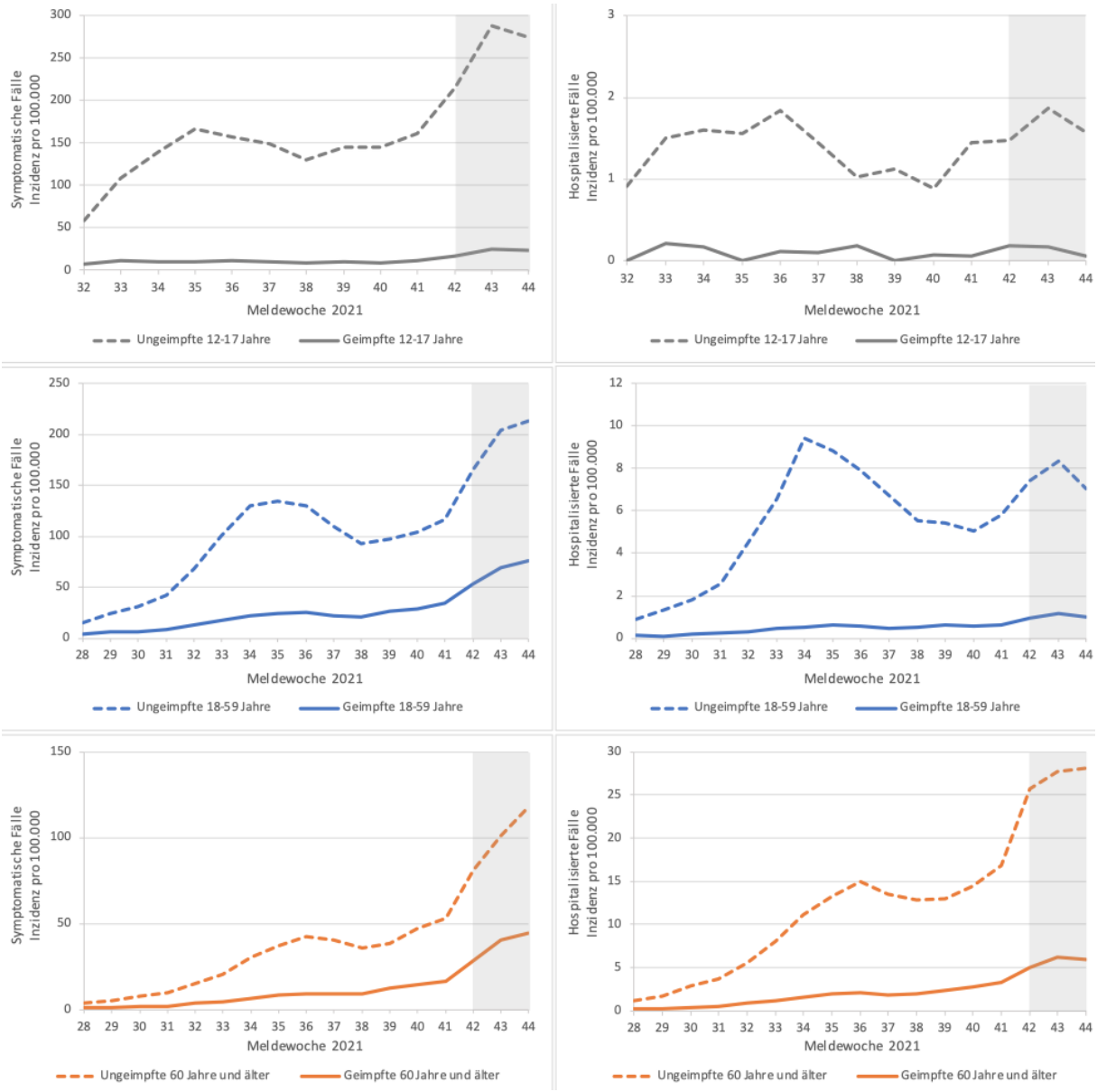


Abbildung 3–11: Inzidenz vollständig geimpfter und ungeimpfter symptomatischer und hospitalisierter COVID-19-Fälle pro 100.000 nach Altersgruppe, Impfstatus und Meldewoche. Die unterschiedliche Skalierung der y-Achsen ist zu beachten. Datenstand 16.11.2021. Quelle: RKI. Wöchentlicher Lagebericht vom 25.11.2021, S. 22

Ein Impfdurchbruch der Alphavariante war bereits Anfang Februar 2021 in einem Berliner Pflegeheim aufgetreten. Ausgehend von einem infizierten Mitarbeiter entwickelten 16 von 20 geimpften Bewohner*innen und alle 4 ungeimpfte Bewohner*innen einen positiven PCR-Test. Die 2. Impfdosis hatten die Bewohnerinnen etwa eine Woche vor Auftreten der Infektion erhalten. Alle 4 ungeimpften und 2 der 16 geimpften Bewohner*innen mussten im Krankenhaus behandelt werden. Insgesamt war der Krankheitsverlauf bei den ungeimpften Bewohner*innen schwerer als bei den Geimpften (Tober-Lau et al. 9.6.2021).

© David Klemperer 2021

In Israel wurden nach Angaben des Gesundheitsministeriums bis zum 26.4.2021 397 mit dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff vollständig geimpfte Patienten mit der Diagnose COVID-19 im Krankenhaus behandelt, bei 234 trat ein schwerer Verlauf auf, 90 verstarben. Diese 234 Fälle beziehen sich auf etwa 5 Mio. vollgeimpfte Bürger*innen. Eine Analyse von 152 Patienten dieser Patienten ergab, dass es sich weit überwiegend um ältere Patienten mit mindesten einer Zusatzerkrankung (Komorbidität) und häufig mit einer Form von Immunsuppression handelte. 93 (61 %) hatten einen schweren Verlauf, 34 (22 %) der 152 Patienten verstarben. Nur 6 Patienten waren ohne Komorbidität, drei von ihnen hatten einen schweren Verlauf, der aber jeweils günstig ausging (Brosh-Nissimov et al. 6.7.2021).

Bedeuten Impfdurchbrüche, dass die Impfung wirkungslos ist?

Klares Nein! Infizierte Geimpfte sind weniger ansteckend, sie übertragen weniger Erreger. Der Verlauf der Infektion ist meist abgeschwächt, der Schutz vor schweren Verläufen und Tod ist bisher in Deutschland weitgehend erhalten. Impfdurchbruch ist daher nicht mit Wirkungslosigkeit des Impfstoffes gleichzusetzen.

3.6.3 Auffrischimpfung

Das Nachlassen der Impfeffektivität im zeitlichen Verlauf legt den Gedanken einer Auffrischimpfung nahe. Die Wirksamkeit von COVID-19-Auffrischimpfungen wurde in 2 israelischen Studien untersucht. In Israel wird die Auffrischimpfung für Personen ab 60 Jahren seit dem 30.7.2021 angeboten, wenn die Zweitimpfung vor mindestens 5 Monaten erfolgt ist.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit Daten der israelischen Health Maintenance Organization Clalit Health Services wurden 728 321 Dreifach-Geimpfte mit der gleichen Zahl Zweifach-Geimpfter verglichen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 13 Tage. Aus der Boostergruppe wurden 29 und aus der Nicht-Boostergruppe 231 Teilnehmer wegen COVID-19 ins Krankenhaus aufgenommen, entsprechend einer Wirksamkeit von 93 %. Schwere Verläufe traten bei 17 Teilnehmern der Boostergruppe und bei 157 Teilnehmern der Nicht-Bostergruppe auf, entsprechend einer Wirksamkeit von 92 %. In der Boostergruppe verstarben 7 Teilnehmer an COVID-19, in der Nicht-Boostergruppe 44, entsprechend einer Wirksamkeit von 81 % (Barda et al. 29.10.2021).

Bar-On et al. (15.9.2021) bildeten aus 1.137.804 Personen im Alter ab 60 Jahren, die am 30.7.2021 zweifach geimpft waren, eine Boostergruppe und eine Nicht-Boostergruppe. Die Untersuchung bezieht sich auf den kurzen Zeitraum vom 30.7. bis 31.8.2021. In der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen (517.531 Personen) traten 6602 bestätigte Infektionen auf, in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen (403.763 Personen) 4066 Fälle und in der Gruppe der Personen ab 80 Jahre (217.510 Personen) 2341 Fälle. Die Rate bestätigter Infektionen war in der Booster-Gruppe um den Faktor 11,3 niedriger als in der Nicht-Booster-Gruppe; für schwere Erkrankung betrug der Faktor 19,5.

© David Klemperer 2021

Empfehlungen zur Auffrischimpfung

Die STIKO empfiehlt in der 14. Aktualisierung ihrer COVID-19-Impfemfehlung die Auffrischimpfung für alle Personen ab 18 Jahren, in der Regel im Abstand von 6 Monaten zur letzten Impfstoffdosis, im Einzelfall auch schon im Abstand von 5 Monaten (STIKO 29.11.2021 https://tinyurl.com/45amtbsc). Die in der 12. Aktualisierung genannten Beschränkungen u.a. auf Personen ab 70 Jahren und auf medizinisches Personal mit direktem Patientenkontakt (STIKO 18.10.2021, S. 8) entfällt somit. Die Gesundheitsminister von Bund und der Länder hatten bereits am 5.11.2021 die generelle Auffrischimpfung nach 6 Monaten beschlossen (aerzteblatt.de https://tinyurl.com/yd9c99x9).

Die EMA empfiehlt seit dem 25.10.2021 eine Auffrischimpfung mit Comirnaty© (Pressemitteilung EMA 25.10.2021 https://tinyurl.com/8j66cy38) oder Spikevax© (Pressemitteilung EMA 25.10.2021 https://tinyurl.com/8j66cy38) für alle Personen ab 18 Jahren.

Auch die US-Arzneimittelbehörde FDA empfiehlt eine Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für alle Personen ab 18 Jahren (Pressemitteilung FDA 19.11.2021 https://tinyurl.com/f7nr884m).

3. Impfdosis: Auffrischimpfung oder Teil der Grundimmunisierung?

Die derzeit als Auffrischimpfung bezeichnete 3. Impfdosis (beim Janssen-Impfstoff 2. Dosis) könnte in Zukunft der Grundimmunisierung zugezählt werden. 3 Impfdosen zur Grundimmunisierung sind im Impfkalender der STIKO bei einer Reihe von Krankheitserregern empfohlen, wie z. B. Tetanus, Diphterie, Pertussis, Poliomyelitis, Hepatitis B und Pneumokokken (Website STIKO https://tinyurl.com/5ctcb4t2).

3.6.4 Immundefizienz

Die Ausprägung der Immunantwort und Immunität (s. S. 20) als Ergebnis einer Impfung ist bei gesunden jungen Menschen am stärksten. In unterschiedlichem Ausmaß schwächer ist der Impfschutz

- bei älteren Menschen im Rahmen der natürlichen Alterungsprozesse des Organismus
- bei Personen, die eine Therapie mit immunsupprimierenden Arzneimitteln erhalten (z.B. Kortison, Chemotherapeutika und Antikörper in der Krebsmedizin)
- bei Menschen mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt.

Immundefizienz (auch: Immunschwäche, Immuninsuffizienz, Immuninkompetenz) kann angeboren (primäre Immundefekte) oder erworben (sekundäre Immundefekte) sein. Mehr als 300 angeborene Immundefekte werden unterschieden, die einzelnen Krankheiten sind selten, die Häufigkeit in der Bevölkerung insgesamt wird auf 1:1200 bis 1:2000 geschätzt (DGfI 2017). Zu den erworbenen Immundefekten zählt – wie die Bezeichnung bereits signalisiert – das erworbene Immunmangelsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS). Immunsupprimierende

© David Klemperer 2021

Arzneimittel erhalten z. B. Patienten mit einer Autoimmunkrankheit, Patienten nach Organtransplantation und mit schwerer COPD (https://tinyurl.com/c3redpm3).

Der Impfschutz (Immunität) ist bei diesen Personengruppen von vornherein schwächer. Die STIKO empfiehlt daher die „Optimierung der primären Impfserie“ mit einer 3. Impfdosis eines mRNA-Impfstoffes (s. S. 125).

3.7 Interessenkonflikte bei der Entwicklung und Vermarktung von Impfstoffen

Das Hauptziel von Unternehmen sei es, wirtschaftliche Erträge für seine Eigentümer zu erzielen, heißt es in einem Statement des Business Roundtable, einem Zusammenschluss der CEOs weltweit führender Wirtschaftsunternehmen, u. a. der Pharmafirmen Bayer USA, Bristol-Myers Squibb und Pfizer (Business Roundtable 1997). Die Ziele Profit und Gesundheit stehen für Pharmafirmen in einem Spannungsverhältnis, wenn Entscheidungen für gesundheitliche Ziele auf Kosten des Profits gehen.

Dieser Interessenkonflikt besteht natürlich auch bei der Erforschung und Vermarktung von COVID-19-Impfstoffen. Impfstoffstudien, die von einer Pharmafirma finanziert, entworfen, durchgeführt, ausgewertet, interpretiert und für Veröffentlichungen geschriebene werden, erfordern wegen der offensichtlichen Interessenkonflikte besondere Aufmerksamkeit in Hinsicht auf ihre wissenschaftliche Integrität.

Alle großen Pharmafirmen haben sich im Konflikt zwischen Profit und Gesundheit in zahlreichen Fällen für den Profit und gegen die Gesundheit entschieden (Gøtzsche 2013). Jede Studie lässt sich in jeder Phase mit einer Reihe von Tricks und Techniken manipulieren, um die Ergebnisse in die erwünschte Richtung zu lenken (Klemperer 2010). Alle großen Pharmafirmen haben eine beachtliche Liste krimineller Vergehen aufzuweisen, wie bereits die Eingabe des Firmennamens zusammen mit dem Begriff „fraud“ in eine Google-Suche zeigt. In den Jahren 2003 bis 2016 hat Pfizer in den USA für 18 illegale Aktivitäten u. a. im Bereich Marketing, Preisgestaltung, Bestechung und Umweltvergehen Strafzahlungen in Höhe von 2,9 Mrd. leisten müssen und nimmt nach GlaxoSmithKline (27 illegale Aktivitäten) in der Liste der großen Pharmafirmen den zweiten Platz ein (Arnold et al. 2020). Im Interessenkonflikt zwischen Gewinnerwartung und ethischer Integrität hat sich Pfizer in der Vergangenheit somit in zumindest 18 nachgewiesenen Fällen für die Gewinnerwartung und gegen die Ethik entschieden.

Allerdings findet die COVID-19-Impfstoff-Entwicklung unter den Augen der Weltöffentlichkeit und somit unter besonderen Voraussetzungen statt. Einige Hersteller veröffentlichten die ausführlichen Studienprotokolle ihrer noch laufenden Studien. Dadurch ermöglichen sie eine detaillierte externe Untersuchung des Forschungsdesigns bereits während der Durchführung und die Aufdeckung möglicher Quellen von Verzerrungen (bias) und sie verhindern das selektive Berichten von Ergebnissen. Studienprotokolle werden allgemein von der pharmazeutischen Industrie – auch weiterhin – als Geschäftsgeheimnis betrachtet. Für Phase-3-Impfstoffstudien haben folgende Firmen

© David Klemperer 2021

eine Ausnahme gemacht: Moderna, BioNTech/Pfizer, CureVac, AstraZeneca, Johnson & Johnson und Novavax. Chinesische, russische und indische Forschungsinstitute bzw. Impfstoffentwickler haben bislang ihre Studienprotokolle nicht veröffentlicht (Transparency International Global Health 25.5.2021, S. 37 ff.).

Bemerkenswert ist, dass AstraZeneca sich vertraglich dazu verpflichtet hat, seinen Impfstoff zum Selbstkostenpreis abzugeben (s. S. 108). Von anderen Herstellern ist eine derartige Selbstverpflichtung nicht bekannt.

Nach Schätzung des IQVIA-Instituts wird der Umsatz von COVID-19-Impfstoffen im Rahmen der weltweiten Grundimmunisierung und Auffrischimpfungen bis 2025 insgesamt 157 Mrd. Dollar betragen (2021 54 Mrd. Dollar, 2022 50 Mrd. Dollar, 2023 22 Mrd. Dollar, 2024 19 Mrd. Dollar, 2025 12 Mrd. Dollar); der weltweite Umsatz von Arzneimitteln wird nach Vorhersage des Instituts von 1,3 Billionen Dollar im Jahr 2021 auf 1,6 Billionen Dollar im Jahr 2025 steigen (IQVIA, April 2021, S. 11). Der Anteil des Umsatzes von COVID-19-Impfstoffen am weltweiten Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie ist also nicht hoch und tendenziell abnehmend. Umsatzanstiege werden vielmehr für neue Wirkstoffe für spezielle Bereiche erwartet, die in entwickelten Ländern vermarktet werden, wie Onkologie und seltene Erkrankungen (IQVIA, April 2021, S. 33). Ungeachtet der ökonomisch nachrangigen Bedeutung von Impfstoffen für den weltweiten Gesamtumsatz von Arzneimitteln können Impfstoffe für die herstellenden Firmen sehr einträglich sein. So erwartet die Firma Pfizer für 2021 einen Umsatz von 33,5 Mrd. Dollar für die 2,1 Milliarden Dosen, die gemäß den Mitte Juli 2021 unterzeichneten Verträgen voraussichtlich im Jahr 2021 ausgeliefert werden (Quartalsbericht Pfizer 28.7.2021, S. 4 https://tinyurl.com/rbujtyvu).

Anteil der Impfstoffe am Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie

Gemessen am weltweiten Gesamtumsatz der pharmazeutischen Industrie erscheint die ökonomische Bedeutung von Impfstoffen nicht sehr hoch. Nach Schätzungen des IQVIA-Instituts beträgt der Umsatz von Impfstoffen 2021 weltweit 54 Mrd. Dollar bei einem Gesamtumsatz (ohne Impfstoffe) von 1.331 Mrd Dollar (ca. 4 %). Von 2021 bis 2025 rechnet das Institut mit einem Umsatz von insgesamt 157 Mrd. Dollar. Mit dem Abklingen der ersten Impfwelle werden die Umsätze für Impfstoffe im Jahr 2025 auf 12 Mrd. Dollar bei einem Gesamtumsatz von 1.596 Mrd. Dollar (ca. 0,8 %) sinken.

Vertiefung

– Schrappe et al. (10.1.2021). Thesenpapier 7.0. Sorgfältige Integration der Impfung in eine umfassende Präventionsstrategie. Impfkampagne resilient gestalten und wissenschaftlich begleiten. Aufklärung und Selbstbestimmung beachten http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

© David Klemperer 2021

Anmerkung November 2021: diese Fragen wurden vor einigen Monaten gestellt; mittlerweile liegen zunehmend Studien vor, die darauf – zumindest erste oder vorläufige – Antworten geben und auch Eingang in dieses Buch gefunden haben.

- Wie wirksam ist der jeweilige Impfstoff bezüglich der Endpunkte Infektion / Erkrankung / schwere Verläufe / Tod?
- Wie unterscheidet sich die Wirksamkeit bei alten und jungen Menschen?
- Wie lange hält die Schutzwirkung an?
- Schützt die Impfung nur den Geimpften selbst (Selbstschutz) oder verhindert sie auch die Virusübertragung (Fremdschutz)?
- Wie sicher und wirksam sind mRNA-Impfstoffe langfristig?
- Wie sicher und wirksam sind Vektorimpfstoffe langfristig?
- Wie sicher und wirksam sind DNA-Impfstoffe?
- Wie vertrauenswürdig sind die Ergebnisse der Impfstoffstudien, insbesondere wenn der Hersteller das Studienprotokoll nicht veröffentlicht?
- Senken manche Arzneimittelbehörden die Sicherheitsanforderungen, um die Zulassung zu beschleunigen?
- Ist die Pharmakovigilanz effektiv?

3.8 Impfbereitschaft, Impfgegnerschaft, Impfpflicht

folgt

3.9 Kritik an Impfstoffstudien

Impfstoffe werden für die Marktzulassung in randomisierten kontrollierten Studien (Phase-3-Studien) (s. S. 175) auf ihre Wirksamkeit geprüft. Anfänglich geäußerte Kritik an den Studienendpunkten (COVID-19-Symptome statt Hospitalisierung, schweren Verläufen und Tod) sowie unzureichender Rekrutierung (Doshi 2020) sind mittlerweile überholt. Aktuelle Kritik befasst sich mit (unzureichender) Transparenz und richtet sich an die in Teilbereichen noch sehr unzulängliche Verfügbarkeit von Studiendokumenten und Patientendaten, die zur Überprüfung der Studiendurchführung und zu Verifizierung der Ergebnisdaten erforderlich sind. Tanveer et al. (9.8.2021) haben die Verfügbarkeit wichtiger Studiendokumente für Impfstoffstudien untersucht.

Zu diesen Dokumenten zählen:

- Clinical study reports (CSR) sind die umfangreichsten und aussagekräftigsten Berichte, ihre Struktur ist von den Zulassungsbehörden vorgegeben (Website ICH https://tinyurl.com/tmcnzcw). Sie enthalten u.a. das Studienprotokoll, die vollständigen Studienergebnisse einschließlich der Nebenwirkungen, den statistischen Analyseplan und Muster für Case report forms (CRFs), mit denen individuelle Patientendaten erfasst werden.

© David Klemperer 2021

– Das Protokoll wird vor Beginn der Studie erstellt und beschreibt detailliert und nachvollziehbar, wie die Studie durchgeführt, analysiert und berichtet wird. Jede Abweichung der ursprünglichen Vorgehensweise muss dokumentiert und begründet werden.
– Statistical analysis plan (SAP) beschreibt, wie und mit welchen statistischen Methoden und Definitionen gearbeitet wird.

In einer Tabelle dokumentieren die Autoren die aktuell verfügbaren Dokumente für die Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Janssen, Novavax, Gamaleya Research Institute, Sinopharm und Sinovac.

Auf der Positivseite befindet sich z. B. die Phase-3-Studie NCT04368728 für den BioNTech/Pfizer-Impfstoff mit 43.998 12- bis 85-jährige Teilnehmer:innen, für die das Protokoll, der Statistical analysis plan, mehrere Zeitschriftenpublikationen und der Clinical study report öffentlich zugänglich sind; der Zugang zu den anonymisierten individuellen Patientendaten ist nach Beendigung der Studie zugesagt. Ein Negativbeispiel ist die im August 2020 begonnene Phase-3-Studie NCT04530396 des russischen Gamaleya Research Institute mit 33.758 Teilnehmern ab 18 Jahren zum Impfstoff Sputnik V (Gam- COVID- Vac), für den lediglich eine Pressemitteilung und eine Zeitschriftenpublikation vorliegt (Stand 27.6.2021). Unterschiedlich und häufig unzureichend ist auch die Transparenz der Entscheidungen der Zulassungsbehörden (Tanveer et al. 9.8.2021).

Mangelnde Transparenz bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung von Impfstoffstudien sowie unterschiedliche Kriterien bei der Impfstoffzulassung in unterschiedlichen Ländern legt Transparency International in einer Untersuchung von 20 Impfstoffen dar (TI 2021). Darüber hinaus seien nur wenige Verträge zur Impfstoffbeschaffung zwischen Regierungen und Impfstoffherstellern veröffentlicht. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass sich die Kosten für eine vollständige Immunisierung stark unterscheiden, wobei ärmere Länder häufig höhere Preise zahlen als reichere Länder (TI 2021, S. 27 f.). Zusätzlich befreien sich Hersteller häufig über Haftungsfreistellungsklauseln von etwaigen Schadensersatzansprüchen (TI 2021, S. 29 f.).

Arzneimittelstudien werden häufig ganz oder teilweise von Auftragsforschungsinstituten (contract research organization, CRO) duchgeführt. Die Beauftragung erfolgt durch den Hersteller. Die texanische CRO Ventavia (Website https://www.ventaviaresearch.com) ist für etwa 1000 Probanden der Zulassungsstudie des BioNTech/Pfizer-Impfstoffs zuständig. Eine – in der Folge entlassene – Mitarbeiterin berichtete der FDA im September 2020 über eine Reihe von bedenklichen Praktiken und groben Unregelmäßigkeiten, wie Nichteinhaltung des Studienprotokolls, Fälschung von Daten, unzureichendem Nachgehen von Nebenwirkungen und unsachgemäßer Lagerung des Impfstoffs. Die FDA führte keine Prüfung vor Ort durch. Mitarbeiter:innen berichten vertraulich, dass sich an den bedenklichen Praktiken nichts änderte. Pfizer wusste um die bedenklichen Praktiken, erteilte Ventavia trotzdem 4 weitere Aufträge im Rahmen von Impfstudien (Thacker 2.11.2021). Die Emergency Use Authorization (s. S. 95) im Dezember 2020 stützte sich somit auf nicht vertrauenswürdige Daten für etwa 1000 Probanden. Das Versagen der FDA in diesem Fall ist keine Ausnahme. Die Defizite der FDA in der Erfüllung ihrer Aufgabe, die Integrität der klinischen Forschung, die Verlässlichkeit von

© David Klemperer 2021

Studiendaten und die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten, sind gut dokumentiert (z. B. Piller 2020).

3.10 Verteilung der Impfstoffdosen

Die Verteilung der Impfstoffdosen erfolgt über Verträge zwischen den Herstellern und Staaten, Zusammenschlüssen von Staaten wie z. B. der EU oder Organisationen wie voraussichtlich dem Internationalen Olympischen Komitee. Solche Verträge werden auch für zugelassene Impfstoffe und auch für Impfstoffkandidaten geschlossen, also für aussichtsreiche aber noch nicht zugelassene Impfstoffe.

Die EU-Kommission schließt Verträge über Lieferzusagen gemeinsam für alle Mitgliedsstaaten und verteilt die eingehenden Impfstoffdosen entsprechend dem Bevölkerungsanteil der Länder.

Mitte November 2020 waren 13 Hersteller Verpflichtungen für den Verkauf von 7,48 Mrd. Covid-19-Impfdosen eingegangen. Hocheinkommensländer, die 14 % der Weltbevölkerung repräsentieren, haben 51 % der Impfdosen in bilateralen Verträgen mit den Herstellern für sich reserviert –für 86 % der Weltbevölkerung verbleiben folglich 49 % der Impfdosen (So und Woo 15.12.2020).

Eine gerechtere weltweiten Verteilung von COVID-19-Impfstoffen ist die Aufgabe von Vaccines Global Access (COVAX), einer Organisation, an der CEPI, WHO und die Impfallianz GAVI beteiligt sind. COVAX schließt Lieferverträge für Impfstoffdosen, die 92 Niedrig-Einkommensländern zur Verfügung gestellt werden. Mit Stand 2.3.2019 hat COVAX für die Jahre 2021 und 2022 Verträge für die Lieferung von 3,2 Mrd. Impfstoffdosen geschlossen (Website COVAX Global Supply Forecast https://tinyurl.com/r7972wav).

Zur Behebung der aktuell und auf absehbare Zeit weltweit ungleichen Versorgung mit Impfstoffen haben Südafrika und Indien am 2.10.2020 der Welthandelsorganisation vorgeschlagen, die Freigabe von Patenten für COVID-19-Impfstoffe über eine Ausnahmeregelung im TRIPS-Abkommen zu ermöglichen. Im TRIPS-Abkommen sind handelsbezogene Aspekte der Rechte geistigen Eigentums geregelt Website WTO https://tinyurl.com/3rtvp3k8). Dieser Vorschlag wird von der Mehrheit der Entwicklungsländer, der Weltgesundheitsorganisation, UNAIDS, COVAX, akademischen Gesundheitsexperten und in einem offenen Brief an die Staats- und Regierungschefs der Hocheinkommensländer von rund 200 Organisationen der Zivilgesellschaft und Gewerkschaften aus dem Globalen Süden unterstützt (Website People's Health Movement https://tinyurl.com/cr6yn45s).

Die neue Generaldirektorin der Welthandelsorganisation WTO, Ngozi Okonjo-Iweala, wies in einem Interview mit der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung vom 14.3.2021 darauf hin, dass derzeit 60 Länder auf der Welt über Impfstoff verfügen, während 130 Staaten ohne eine einzige Dosis seien. Sie fordert die Impfstoffhersteller auf, Lizenzfertigungen zu ermöglichen (FAS 14.3.2021 https://tinyurl.com/ynf4hzje).

© David Klemperer 2021

4 Pharmakologische Interventionen: Medikamente

Die Therapie von COVID-19 mit Arzneimitteln wird derzeit in einer großen Zahl von Studien untersucht. Dieses Kapitel soll einen knappen Überblick über die wichtigsten Thearpieansätze geben. Am Ende des Kapitels werden vertrauenswürdige Quellen zur Vertiefung genannt.

4.1 Antikoagulation (Blutverdünnung)

Vorläufige Ergebnisse von drei randomisierten kontrollierten Studien weisen darauf hin, dass Blutverdünnung mit Heparin bei Patient*innen mit leichten Symptomen das Risiko für schwere Verläufe und möglicherweise auch die Mortalität mindert (Pressemitteilung National Institutes of Health 22.1.2021 https://tinyurl.com/14omh7r2). In einer Kohortenstudie von stationär aufgenommenen COVID-19-Patient*innen war die Mortalität bei früher prophylaktischer Gabe von Heparin oder Enoxaparin niedriger als bei Patient*innen, die keine Blutverdünnung erhielten (Rentsch et al. 11.2.2021).

4.2 Kortikoide

Die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2021, S. 30) spricht eine starke Empfehlung für die Therapie mit dem Kortikoid Dexamethason bei kritisch kranken Patient*innen aus, insbesondere bei Beatmung. Die Evidenzlage aus sechs RCTs mit 7595 Patient*innen weist auf eine Verminderung der Sterblichkeit in dieser Patientengruppe hin.

Die Ergebnisse zweier Studien zur Therapie mit dem inhalativen (einzuatmenden) Kortikoid Budesonid wurde in einigen Medien als Wendepunkt in der therapeutischen Strategie gegen COVID- 19 bezeichnet. Jedoch war die Wirksamkeit in beiden Studien nicht an den patientenrelevanten Endpunkten schwere Verläufe und Mortalität gemessen worden. Beide Studien wurden ohne Placebokontrollgruppe und ohne Verblindung durchgeführt (aerzteblatt.de 13.4.2021 https://tinyurl.com/bb78sa9n). In einer gemeinsamen Stellungnahme raten daher Expert*innen von der Behandlung ambulanter und stationärer COVID-19-Patienten mit inhalativem Budesonid außerhalb von klinischen Studien ab (FG COVRIIN et al. 21.4.2021).

4.3 Januskinase-Hemmer

Januskinase-Hemmer wirken immunsuppressiv und entzündungshemmend und werden daher bislang bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. In RCTs mit COVID-19-Patienten ohne oder mit niedrigem

© David Klemperer 2021

Sauerstoffbedarf zeichnet sich eine günstige Wirkung auf die 28-Tage-Sterblichkeit für die Substanzen Baricitinib, Tofaticinib und Ruxolitinib ab (AWMF 5.19.2021, S. 50 f.).

4.4 Rekonvaleszentenplasma

In 9 RCTs mit 12.762 Patient:innen zeigt sich weder ein Vorteil hinsichtlich der 28-Tage-Sterblichkeit noch des klinischen Zustands. Die AWMF spricht daher in ihrer S3-Leitlinie eine starke Empfehlung gegen die Therapie mit Rekonvaleszentenplasma aus (AWMF 5.10.2021, S. 44 ff.).

4.5 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper (MAB) sollen das SARS-CoV2 über Interaktion mit dem Spikeprotein am Eindringen in die Zelle hindern. Eine Reihe dieser Antikörper befindet sich in der klinischen Erprobung.

Für die Kombination der MABs Casirivimab und Imdevimab (REGEN-COV©) spricht die AWMF eine schwache Empfehlung aus bei COVID-19-Patienten ohne IgG-Antikörper, die keinen oder einen nur geringen Sauerstoffbedarf haben (AWMF 5.10.2021, S. 38 f.). In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 1555 Teilnehmern wurde eine Kombination von 2 monoklonalen Antikörpern (Casirivimab und Imdevimab, REGEN-COV©) untersucht. Eingeschlossen wurden Personen mit einem COVID-19-Haushaltskontakt innerhalb der vergangenen 96 Stunden. Eine symptomatische COVID-19-Infektion entwickelten 2 von 753 Teilnehmer:innen der Interventionsgruppe und 27 von 752 Teilnehmer:innen der Placebogruppe, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 92,6 %. Die Krankheitsdauer war in der Interventionsgruppe verkürzt und die Viruslast geringer (O'Brien et al. 23.9.2021).
Die AWMF-Leitlinie spricht eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz des MAB Bamlanivimab bei Krankenhauspatienten mit moderatem bis schwerem COVID-19 aus. Die vorhandene Evidenz ergibt keinen Nutzen, aber Hinweise auf schwere Schäden (AWMF 5.10.2021, S. 41).

4.6 Nucleosidanaloga

Ein Nukleosidanalogon ist eine synthetisch hergestellte Substanz, die einem natürlichen Nukleosid, also einem Baustein der DNA bzw. RNA, ähnlich ist und die Vermehrung von Viren hemmen kann. Nukleosidanaloga werden u. a. eingesetzt zur Behandlung der chronischen Hepatitis B und C (Lamivudin bzw. Ribavirin) und Gürtelrose (Aciclovir).

4.6.1 Remdesivir

Remdesvir wurde am 3.7.2020 als erstes Arzneimittel in der EU gegen COVID-19 zugelassen. Angewendet werden darf es bei Patient:innen mit einer Lungenentzündung, die Sauerstoffzufuhr erfordert (Fachinformation European Medicines Agency https://tinyurl.com/y3m4ranv).

© David Klemperer 2021

Auf die Mortalität scheint Remdesivir einer Cochrane Review zufolge kaum einen Einfluss zu haben (Ansems et al. 6.8.2021).

Wegen der unklaren und widersprüchlichen Evidenzlage spricht die S3-Leitlinie der AMWF weder eine Empfehlung für noch gegen die Therapie mit Remdesivir bei Krankenhauspatient*innen mit COVID-19-Pneumonie aus (AWMF 17.5.2021, S. 34 ff.).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht einen geringen Zusatznutzen für erwachsene COVID-Patientinnen und -Patienten, deren Lungenentzündung noch nicht sehr schwer ist. Für bereits schwerer Erkrankte konnte der G-BA keinen Zusatznutzen feststellen (Pressemitteilung G-BA 16.9.2021 https://tinyurl.com/y6zkpp8h). Der Beschluss des G-BA beruht auf einer umfangreichen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Website IQWiG https://tinyurl.com/7ja8fpaf). COVID-19-Erkrankte mit Lungenentzündung, die noch keine High-Flow-Sauerstofftherapie benötigen, erholen sich laut Analyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) schneller und ihr Sterberisiko sinkt. Für schwerer Erkrankte ist dieser Nutzen nicht belegt (Pressemitteilung IQWiG 1.7.2021 https://tinyurl.com/3s4pm8rp).

In einer Zwischenauswertung der laufenden SOLIDARITY-Studie war nach 4 Wochen kein Überlebensvorteil, kein verminderter Bedarf an mechanischer Beatmung und keine Verkürzung der Zeit bis zur klinischen Verbesserung im Vergleich zur Standardtherapie festzustellen (Pan et al. 15.10.2020). Noch am 7.10.2020, also 8 Tage vor Veröffentlichung der Zwischenergebnisse der SOLIDARITY-Studie, hatte die Firma Gilead – offensichtlich im Wissen über den nach damaligem Stand fehlenden Nutzen von Remdesivir – einen Vertrag mit der EU über die Lieferung von Remdesivir im Wert von mehr als 220 Mio. Dollar geschlossen. Dabei ist auch die Preisgestaltung bemerkenswert: Gilead berechnet für ein Dosis des Medikaments 390 Dollar – nach seriösen Berechnungen betragen die Herstellungskosten einer Dosis 0,93 Dollar (Hill et al. 1.4.2020).

4.6.2 Molnupiravir

Am 11.10.2021 stellten Merck und Ridgeback Biotherapeutics einen Antrag auf Emergency Use Authorization (s. S. 95) für das antivirale Mittel Molnupiravir. In einer Phase-3-Studie bei erwachsenen Infizierten mit milder bis moderater Erkrankung halbierte das Medikament die Hospitalisierungsrate, es kam bei den 385 Patienten zu keinem Todesfall. In der Placebogruppe wurden 14,1 % der Probanden hospitalisiert, 8 von 377 Patienten verstarben. Die Ergebnisse wurden bisher nur in einer Pressemitteilung veröffentlicht (Pressemitteilung Merck und Ridgeback 11.10.2021 https://tinyurl.com/3tr22cpn). Das Medikament zielt auf eine frühe Therapie bei ambulanten COVID-19-Patienten. Es wird auch geprüft, ob es als Postinfektions-Prophylaxe wirksam ist, also den Ausbruch einer Erkrankung nach Viruskontakt verhindern kann. Die EMA hat am 19.11.2021 eine Notfallzulassung erteilt für nicht beatmungspflichtige COVID-19-Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, schwer zu erkranken (Pressemitteilung EMA 19.11.2021 https://tinyurl.com/ycku5jdk).

© David Klemperer 2021

4.7 Paxlovid©

Paxlovid© (Substanzname: PF-07321332) ist ein sog. 3C-Protease-Inhibitor, der die Replikation des SARS-CoV-2 behindert. Die Substanz wird als Tablette alle 12 Stunden eingenommen. In eine Phase-2/3-Studie (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients, EPIC-HR-Studie) wurden Patient:innen mit einem SARS-CoV-2-Nachweis vor weniger als 5 Tagen, mindestens einem COVID-19-Symptom und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Eine Zwischenauswertung der Daten von 1219 Probanden bis Tag 28 nach der Randomisierung ergab für die die Behandlungsgruppe von 389 Patient:innen 3 Hospitalisierungen (0,8 %) und keinen Todesfall; in der Placebogruppe von 385 Patient:innen wurde 27 (7 %) hospitalisiert, von denen 7 verstarben. Nach diesen Daten reduziert Paxlovid© das Risiko für schwere Verläufe bei Risikopatient:innen um 89 %. Die EMA gab den Beginn der Notfall-Zulassungsprüfung am 19.11.2021 bekannt (Pressemitteilung EMA 19.11.2021 https://tinyurl.com/2p82nfyb).

4.8 Hydroxychloroquin

Vorübergehende Aufmerksamkeit erhielt das Malariamittel Hydroxychloroquin. Am 28.3.2020 erteilte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA die Zulassung für die Behandlung von COVID-19-Patient*innen im Krankenhaus im Rahmen der Emergency Use Authorization (s. S. 95), obwohl ein klinischer Nutzen durch Studien nicht belegt war (FDA 28.3.2020 https://tinyurl.com/umg25a9). Belegt waren dagegen Risiken, wie z. B. Herzrhythmusstörungen und Auslösung psychiatrischer Krisen bis hin zu suizidalem Verhalten (aerzteblatt-online 30.11.2020 https://tinyurl.com/y3hmpb55).

Die FDA widerrief die Zulassung am 16.6.2020 (Pressemitteilung FDA 15.6.2020 https://tinyurl.com/ybk3xudj). Mit der Zulassung folgte die FDA offensichtlich dem politischen Druck, den der damalige amerikanische Präsident aufgebaut hatte.

Der Zulassung folgte ein Anstieg der Verordnungen laut FDA um den Faktor 80 zwischen März 2019 und März 2020 in den USA. Ein Vergleich der von der FDA erfassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Jahr 2020 mit den Jahren 2019 und 2018 gibt deutliche Hinweise auf einen Anstieg lebensbedrohlicher und tödlicher Ereignisse (Perez 26.1.2021).

Dieser Fall gilt als ein eklatanter Verstoß gegen die wissenschaftlichen Standards, denen die FDA verpflichtet ist und als warnendes Beispiel für die Gefährdung von Patient*innen, wenn sich eine Arzneimittelbehörde politischer Einflussnahme unterwirft (Saag 2020). Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA hatte keine Zulassung von Hydroxychloroquin für die Behandlung von COVID-19-Patient*innen erteilt.

Offene Frage

Wie viele Menschen sind aufgrund der voreiligen Zulassung von Chloroquin und Hydroxychloroquin gesundheitlich geschädigt worden oder gestorben?

© David Klemperer 2021

4.9 Ivermectin

Die AWMF spricht in einer S3-Leitlinie eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von Ivermectin zur Behandlung von hospitalisierten COVID-19-Patienten aus. Begründet wird dies mit dem unsicheren Nutzen bei potenziellen toxischen Effekten und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (AWMF 5.10. 2021, S. 46). Eine unzulängliche Studienlage hatte auch eine Cochrane Review ergeben (Popp et al. 28.7.2021). Aufmerksamkeit hatte Ivermectin durch die Empfehlung einer US-amerikanischen „Front Line COVID-19 Critical Care Alliance“ (Website https://covid19criticalcare.com) erhalten, einer von 8 US-amerikanischen Ärzten gegründeten Gruppe, die Ivermectin zur Vorsorge und zur Therapie von COVID-19 bis heute als „bewiesen lebensrettende Behandlung“ empfiehlt. Die Weiterverbreitung über Fox News, Prominente und digitale Medien brachte viele Menschen dazu, Ivermectin in der Zubereitung für Tiere einzunehmen, woraufhin Meldungen über Vergiftungen mit dieser Substanz stark anstiegen. Die FDA sah sich daher zu einer deutlichen Warnung veranlasst (Abbildung 4–1).

Abbildung 4–1: Die US-amerikanische FDA warnt vor Einnahme des Tierarzneimittels Ivermectin

Vertiefung Ivermectin

- FDA. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. Website FDA https://tinyurl.com/3bud6mss.
- Abgeschlossene, laufende und geplante klinischen Studien zu Ivermectin https://tinyurl.com/8yasbp2d.

© David Klemperer 2021

4.10 Chlorbleiche

folgt

Vertiefung COVID-19-Medikamente

- AWMF. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Stand 5.10.2021 https://tinyurl.com/4hnsjn7t
- HTA Austria. COVID-19. Horizon Scanning System (HSS) for medicines and vaccines. Living document. https://eprints.aihta.at/1234/4 Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern.
- Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut. Fortlaufend aktualisierte tabellarische Darstellung von Substanzen in 3 Gruppen:
  - Substanzen mit nachgewiesenem Nutzen in der Behandlung von COVID-19
  - Substanzen ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19
  - Potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19 (Website RKI https://tinyurl.com/wr4whuz)
- arznei-telegramm, Artikel zu SARS-CoV-2 / COVID-19 https://tinyurl.com/y49xrjhc
- HTA Austria. COVID-19. Horizon Scanning System (HSS) for medicines and vaccines. Living document. https://eprints.aihta.at/1234/
- A living WHO guideline on drugs for covid-19 https://tinyurl.com/y4rgfv2p
- Coronavirus Drug and Treatment Tracker der New York Times https://tinyurl.com/yddes444

© David Klemperer 2021

5 Epidemie, Pandemie, Public Health Emergency of International Concern

5.1 Definitionen

Als **Epidemie** wird ein deutlich über das Normalmaß hinausgehendes Auftreten von Krankheitsfällen in einer Population oder Region bezeichnet.

Eine **Pandemie** erstreckt sich über ein sehr weites Gebiet, überschreitet nationale Grenzen und betrifft eine große Anzahl von Menschen (Porta 2014, eigene Übersetzung).

Endemie bezeichnet ein ständiges Vorkommen einer Krankheit oder eines Erregers in einem bestimmten Gebiet oder in einer bestimmten Bevölkerung.

Festgestellt wird eine Pandemie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Vorgehensweisen des Risikomanagements einer Influenza-Pandemie (Pandemic Influenza Risk Managment / PRIM) sind in einer Leitlinie dargelegt (WHO 2017). Ausgangspunkt ist die Feststellung einer „Gesundheitlichen Notlage von internationaler Tragweite“ (**Public Health Emergency of International Concern** – PHEIC). PHEIC ist in den für die 196 Vertragsstaaten der WHO verbindlichen Internationalen Gesundheitsvorschriften (International Health Regulations – IHR) definiert als „ein außergewöhnliches Ereignis, das durch die internationale Ausbreitung von Krankheiten ein Risiko für die öffentliche Gesundheit anderer Staaten darstellt und möglicherweise eine koordinierte internationale Reaktion erfordert“ (WHO 2017, S. 11, eigene Übersetzung).

Die Verantwortung für die Entscheidung darüber, ob ein PHEIC vorliegt oder nicht, liegt beim Generaldirektor, der dabei von einem Notfallkomitee (Emergency Committee) beraten wird (WHO 2017, S. 11). Die Vorgehensweise zur Beurteilung einer Influenza-Pandemie sind im „Tool for Influenza Risk Assessment“ (TIPRA) dargelegt (WHO 2016).

Offene Frage

Das Notfallkomitee berät den Generaldirektor der WHO bei sehr weitreichenden Entscheidungen. Weder die Namen der Mitglieder noch etwaige Interessenkonflikte werden der Öffentlichkeit mitgeteilt. Wieso?

Das SARS-CoV-2 hat im Herbst 2019 zu lokal gehäuften Krankheitsfällen in der chinesischen Millionenstadt Wuhan im Sinne einer Epidemie geführt.

Die Eckdaten der **SARS-CoV-2-Infektion** lauten:

- 31.12.2019 Die chinesischen Behörden informieren die WHO offiziell über Fälle von Lungenentzündung mit unbekannter Ursache in der chinesischen Stadt Wuhan.

© David Klemperer 2021

- 7.1.2020 Ein bis dahin unbekanntes Virus wird als Auslöser der Krankheitshäufung identifiziert. Das Virus wird später als SARS-CoV-2-Virus bezeichnet, die Krankheit als Coronavirus19-Disease (COVID-19).
- 13.1.2020 Die Genomsequenz des neuen Virus wird veröffentlicht. Dies ermöglicht die Entwicklung von diagnostischen Tests und Impfstoffen.
- 11.3.2020 Die WHO erklärt den COVID-19-Ausbruch zur Pandemie (Website WHO Regionalbüro Europa https://tinyurl.com/y37h8cru).

5.2 Monitoring und Berichterstattung

Für eine zuverlässige Einschätzung und Bewertung des Infektionsgeschehens sind bevölkerungsweit repräsentative Daten über aktuelle und vergangene Infektionen auf nationaler und regionaler Ebene erforderlich, die auch nach Merkmalten wie Alter, Geschlecht, Ethnizität und sozioökonomischem Status auswertbar sind. Wiederholte Untersuchungen erfassen den Verlauf des Infektionsgeschehens.

Den Standard für COVID-19-Monitoring setzt Public Health England (PHE https://tinyurl.com/jdk8xc2d), eine dem Department of Health zugeordnete Organisationseinheit, die u.a. für Gesundheitsschutz und Gesundheitsförderung zuständig ist. PHE präsentiert auf seinem COVID-19-Dashboard (https://coronavirus.data.gov.uk) mehr als 200 Daten, die täglich um 16 Uhr aktualisiert werden. Die **REACT-Studien** (Website https://tinyurl.com/5exlgrp8) untersuchen in 4- bis 6-wöchigen Abständen 100.000 bis 150.000 zufällig ausgewählte Personen mit einem Heimtest auf eine akute Infektion (PCR-Test, REACT-1-Studie) bzw. auf eine durchgemachte Infektion (Antikörper-Test, REACT-2-Studie) (Riley et al. 25.8.2020). Mit Stand Oktober 2021 sind 15 Runden Antigentestungen (https://tinyurl.com/22xhkxek) und 6 Runden Antikörpertestungen (https://tinyurl.com/k5smrmx5) durchgeführt worden. Mit diesem Ansatz und weiteren Methoden werden zuverlässige und differenziert auswertbare Daten über den Verlauf der Infektion erhoben. Das Office for National Statistics (ONS) präsentiert ein breites Spektrum an Daten für England, Wales, Nordirland und Schottland (Website ONS https://tinyurl.com/d56rmpjk). Dazu zählt der Anteil der Personen mit Antikörpern gegen das SARS- CoV- 2, der Anteil der Geimpften nach Altersgruppen und nach Religionszugehörigkeit, der Anteil der Impfskeptiker („vaccine hesitancy“) in den Regionen nach Grad der Deprivation, die Selbsteinschätzung der seelischen Gesundheit, u. v. a. m.

In Deutschland ist die Datenlage weniger umfangreich und präzise, auch gibt es keine Untersuchungen, die mit den REACT-Studien vergleichbar wären. Hier beruht das Wissen um das Infektionsgeschehen bisher in erster Linie auf den Infektionsfällen, die dem RKI von den Gesundheitsämtern gemeldet werden. Im Vordergrund steht dabei die 7-Tage-Inzidenz (s. u.). Hinzu kommen zahlreiche unkoordiniert geplante und durchgeführte Studien, u. a. Antikörperstudien (Seroprävalenzstudien) in ausgewählten Bevölkerungsgruppen (Neuhauser et al. 16.9.2021, Website RKI https://tinyurl.com/yh7ba6mv). Mehrere Antikörperstudien werden als Teil von bereits laufenden Kohortenstudien durchgeführt. Das RKI ist beispielsweise an der RKI-SOEP-Studie beteiligt, in der durchgemachte und akute Infektionen einmalig erfasst werden (s. S. 166).

© David Klemperer 2021

7-Tage-Inzidenz

Die 7-Tage-Inzidenz entspricht den innerhalb der vergangenen 7 Tage neu gemeldeten (inzidenten) COVID-19-Fällen und wird als Rate ausgedrückt. Im Zähler steht dabei die Inzidenz, im Nenner als Bezugsgröße 100.000 Einwohner. Die 7-Tage-Inzidenz kann aus verschiedenen Gründen nicht präzise sein, wie im Abschnitt „Gemeldete Fälle“ (s. S. 141) dargestellt wird (Abhängigkeit von der Teststrategie, Dunkelziffer usw.).
Darüber hinaus wird in der Berechnung der 7-Tage-Inzidenz durch das RKI bisher nicht berücksichtigt, dass der Nenner sich bei bestimmten Fragestellungen auf den noch infizierbaren Teil der Bevölkerung beziehen sollte (population at risk). Dieser Teil verkleinert sich um diejenigen, die bei durchgemachter Infektion über einen – zumindest weitgehenden – Schutz vor Zweitinfektion verfügen, und um diejenigen, die durch Impfung weitgehend vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 geschützt sind. Bei der Inzidenz pro 100.000 Einwohnern macht es einen Unterschied, ob von diesen 100.000 Einwohnern noch niemand (wie am Anfang der SARS-CoV-2-Pandemie) oder bereits über 20.000 vor der Ansteckung geschützt sind. Ohne Korrektur unterschätzt die täglich gemeldete Inzidenzrate daher die Dynamik der Neuinfektionen.

Vertiefung

Dreier M, Robra BP. Infektionsrisiko durch SARS-CoV-2 bei Nicht-Immunen. Abnehmender Anteil Suszeptibler verlangt Anpassung der Inzidenzberechnung. Dtsch Arztebl International. 2021;118(38):645-6.

5.2.2 Robert Koch-Institut

Das Robert Koch-Institut ist eine dem Bundesministerium für Gesundheit nachgeordnete, auf wissenschaftlicher Grundlage arbeitende Behörde. In seinem Leitbild bezeichnet es sich als das Public-Health-Institut für Deutschland mit der Aufgabe, „die Bevölkerung vor Krankheiten zu schützen und ihren Gesundheitszustand zu verbessern“ (Website RKI https://tinyurl.com/ajy9f28e).

Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie kommt dem RKI u. a. die Aufgabe zu, die zuständigen **Politiker*innen** in Bund und Ländern auf Grundlage einer zuverlässigen Einschätzung des Infektionsgeschehens bezüglich zu ergreifender Maßnahmen zu beraten, insbesondere bezüglich (s. S. 48).

Zur Information der **Öffentlichkeit** stellt das RKI auf seiner **Website COVID-19** (Coronavirus SARS-CoV-2) umfassende Informationen zur Verfügung (https://tinyurl.com/rh7egef). Zu den Themen zählen Fallzahlen und Meldungen, Diagnostik und Teststrategie, Impfen und allgemeine Infektionsschutzmaßnahmen, Kontaktpersonenmanagement,Strategie und Krisenpläne und Reiseverkehr.

© David Klemperer 2021

Ein täglichen **Situationsbericht** erscheint seit dem 4.3.2020 (https://tinyurl.com/v3wrm38), seit Juli 2021 nur noch Montag bis Freitag, ausführliche Informationen enthält der jeweils am Donnerstag erscheinende wöchentliche COVID-19-Lagebericht wie weiter unten dargestellt.

Die täglichen Fallzahlen und die 7-Tages-Inzidenzen sind auch auf dem **COVID-19- Dashboard** verfügbar (https://tinyurl.com/ubps4m6).

Im täglichen Situationsbericht berichtet das RKI derzeit u. a. über:

- Fälle (gesamt und aktiv)
- Fälle nach Altersgruppe
- Genesene und Verstorbene
- 7-Tages-Inzidenz
  - Gesamtbevölkerung
  - Anzahl der Kreise > 50 und > 100 pro 100.000 Einwohner
  - Personen 60-79 und 80+
- aktuelle Fälle in intensivmedizinischer Behandlung
- 7-Tage-Inzidenz Hospitalisierungen
- aktuelle Reproduktionszahl (s. S. 143)
- Impfquote Erst- und Zweitimpfung.

Seit dem 22.7.2021 erscheint jeweils am Donnerstag ein **wöchentlicher COVID-19-Lagebericht.** Zu den Inhalten zählen eine zusammenfassende Bewertung der aktuellen Situation, der zeitliche Verlauf der gemeldeten COVID-19-Fälle, die Anzahl und Positivitätsrate der PCR-Tests, die Entwicklung der Verbreitung der Virusvarianten, die COVID-19-assoziierte Hospitalisierungsraten Geimpfter und Ungeimpfter, die (Über-) Sterblichkeit in 27 europäischen Staaten und Regionen (Mortalitätssurveillance), das Impfmonitoring, die Impfeffektivität (Impfdurchbrüche) und die Effektivität der COVID-19-Impfungen (https://tinyurl.com/2pb6cd2a).

Zusätzlich stellt das RKI **COVID-19-Trends** in Deutschland in digitaler Form als Grafiken zur Verfügung (https://tinyurl.com/y8zhk3d6).

Die Erfahrungen mit Pandemien waren in Deutschland bis 2020 gering, Pandemiepläne waren zwar erarbeitet, aber nicht umgesetzt worden (s. S. 158).

So waren die Konzepte und Strukturen zur Erfassung, Zusammenführung und Auswertung der an verschiedenen Stellen, wie z. B. Gesundheitsämtern und Laboren, anfallenden Daten und Informationen zum Infektionsgeschehen anfangs sicherlich defizitär. Mittlerweile sind die Berichte des RKI umfassender, informativer und handlungsleitender geworden.

Einige kritische Anmerkungen zu den gemeldeten Fällen und zur Sterblichkeit erscheinen angebracht.

© David Klemperer 2021

Gemeldete Fälle

Als „gemeldete Fälle“ bzw. „COVID-19-Fälle“ zählt das RKI alle labordiagnostischen Nachweise von SARS-CoV-2 mittels PCR-Test oder Erregerisolierung, unabhängig davon, ob Krankheitszeichen vorliegen oder nicht (s. RKI. Täglicher Lagebericht, S. 2 https://tinyurl.com/y5ru5tpb).

Die Kategorie „gemeldete Fälle“ umfasst somit

- Erkrankte,
- Infizierte mit Symptomen und
- Infizierte ohne Symptome.

Zu bedenken ist, dass die Zahl der gemeldeten Fälle von der jeweiligen Teststrategie beeinflusst wird. Die mit der Anpassung der Teststrategie einhergehenden Ausweitungen oder Eingrenzungen verändern die Testpopulation und folglich auch die Zahl der gemeldeten Fälle.

Auch geben die gemeldeten Fälle ein unvollständiges Bild. Eine Dunkelziffer ergibt sich aus Infizierten, die keinen Test erhalten. Hier dürfte es sich zumeist um asymptomatische oder milde Verläufe handeln.

Die fehlende Differenzierung zwischen Krankheitsfällen (mild und schwer) und asymptomatischen Fällen hat zur Folge, dass „COVID-19-Fall“ – COVID-19 bezeichnet die Coronavirus-Krankheit-2019 – eine unpräzise Bezeichnung ist.

Sterblichkeit

Die Zuordnung eines Sterbefalles zu einer Todesursache hängt von den Umständen des Versterbens und vorbestehenden Diagnosen ab. Als Todesursache gilt die „unmittelbar zum Tode führende Krankheit“, die ein Arzt bzw. eine Ärztin bei der Leichenschau festzustellen hat. Weiterhin sind in der Todesbescheinigung Krankheiten anzugeben, die „die unmittelbare Ursache herbeigeführt haben“, sowie „weitere wesentliche Krankheiten“. Die Frage, welche Krankheit „unmittelbar“ zum Tod geführt hat, ob ein/eine Patient*in also „an“ oder „mit“ COVID-19 verstorben ist, kann insbesondere bei älteren multimorbiden Patient*innen häufig nicht sicher beantwortet werden.

Das RKI ordnet Sterbefälle der Todesursache COVID-19 zu, wenn zwei Kriterien erfüllt sind (RKI, FAQ / Fallzahlen und Meldungen / Wie werden Todesfälle erfasst? https://tinyurl.com/y8z2fpln):

- laborbestätigter Nachweis des SARS-CoV-2
- Bezug auf diese Infektion

In der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD, Website DIMDI https://tinyurl.com/2t8ewm5t) wird die durch PCR-Test nachgewiesene COVID-19 mit U07.1 kodiert. Besteht aufgrund von Symptomen der Verdacht auf COVID-19, ohne dass ein PCR-Testergebnis vorliegt, wird mit U07.2 kodiert. Der PCR-Test kann auch nach Eintreten des Todes durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf COVID-19 als Todesursache besteht, aber zu Lebzeiten keine Untersuchung erfolgte.

© David Klemperer 2021

Zur korrekten Zählung und zur Ermittlung der an COVID-19 Verstorbenen ist eine Abgrenzung von der Sterblichkeit durch andere Erkrankungen erforderlich, entsprechend der Frage, ob der/die Patient*in ohne die Infektion noch leben würde. Hierzu reichen die Kriterien des RKI nicht aus. Zur Erfassung der COVID-19 zurechenbaren Sterblichkeit (engl. „attributable mortality“) wäre es sinnvoll, typische COVID-19-Krankheitszeichen, wie z. B. die interstitielle Pneumonie, als weiteres Kriterium hinzuzuziehen (Schrappe 2020a, S. 13 ff.).

Vertiefung

- Gigerenzer G, Krämer W, Schüller K, Bauer TK. Verwirrende Zahlen zur Coronasterblichkeit. Unstatistik des Monats. Februar 2021. https://tinyurl.com/5zjjbuje
- Schrappe et al. Thesenpapier 6.1. Abschnitt 2 Zur Epidemiologie. 22.11.2020 http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

5.2.3 Statistisches Bundesamt

Das Statistische Bundesamt bietet auf der Website „Corona-Statistiken“ Daten zu einem breiten Themenspektrum im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie (https://tinyurl.com/1jyhx5ez).

Einen Überblick gibt das an jedem 4. Montag des Monats erscheinende Dossier „Daten zur COVID-19-Pandemie“ (https://tinyurl.com/yxwkpbn9) in den Kategorien

- COVID-19: Infektionen, Impfungen, Tests und Todesfälle
- Gesellschaft und Umwelt
- Konjunktur, Wirtschaft, Arbeitsmarkt
- Branchen und Unternehmen
- Öffentliche Finanzen und Steuern

Seit Juli 2021 steht das zusätzliche Angebot „Corona-Daten Deutschland“ zur Verfügung (https://www.corona-daten-deutschland.de). Darin werden u.a. die seit März 2020 ergriffenen Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie regional differenziert dargestellt.

5.3 Gesamtschwere einer Pandemie

Die Gesamtschwere einer Pandemie hängt einerseits von biologischen Eigenschaften des Erregers sowie der demografischen und sozialen Struktur einer Bevölkerung und andererseits von der Beeinflussbarkeit des Verlaufs durch Public-Health-Maßnahmen ab.

Beispielhaft seien genannt

- Frühzeitigkeit und Wirksamkeit von Public-Health-Maßnahmen / NPI (Mund-Nase-Schutz, Abstand, Hygiene)
- Infektiosität des Erregers (Reproduktionszahl R_0, s. u.)
- Wahrscheinlichkeit der Manifestation der Krankheit bei Infektion (Manifestationsindex)
- Schwere der Krankheit

© David Klemperer 2021

– medizinische Behandlungsmöglichkeiten
– Belastung des Gesundheitssystems
– Verfügbarkeit und Wirksamkeit von Impfstoffen
– schützende Immunantwort des Organismus bei Zweitkontakt (erworbene Immunität)

Die Gesamtschwere wird beeinflusst
– auf Seiten der Bevölkerung durch Effektivität und Einhaltung von Schutzmaßnahmen
– auf der Ebene des Gesundheitssystems durch Test- und Behandlungskapazitäten, durch die Kapazitäten der Gesundheitsämter zur Kontaktpersonennachverfolgung und durch die bedarfsgerechte Steuerung der Patientenströme.

Fallsterblichkeitsrate (s. S. 148) und Übersterblichkeit (s. S. 148) sind wichtige Maße für die Gesamtschwere. In eine Gesamtbetrachtung sind auch psychische Belastungen für Betroffene und Helfer, medizinische Langzeitkomplikationen und weitergehende gesellschaftliche Folgen einzubeziehen, darunter solche für Wirtschaft und Arbeitsmarkt, Bildung, Kultur und Kunst (s. S. 66).

Vertiefung
– Website RKI Risikobewertung zu COVID-19 https://tinyurl.com/w376arp

5.3.2 Reproduktionszahl

Die **Basisreproduktionszahl R_0** (auch: Startwert R_0) beschreibt zu Beginn einer Epidemie oder Pandemie, wie viele Menschen eine infizierte Person im Mittel ansteckt, wenn in der Bevölkerung noch keine Immunität besteht und noch keine Infektionsschutzmaßnahmen ergriffen wurden. Damit die Infektion sich ausbreiten kann, muss der Wert von R_0 über 1 liegen. R_0 ist keine biologische Konstante, sondern abhängig u.a. von der Ansteckungsfähigkeit (Kontagiosität) des Erregers sowie von der Empfänglichkeit und dem Kontaktverhalten der Bevölkerung. Je gesünder eine Bevölkerung ist, desto weniger ist sie für die meisten Erreger empfänglich. Für die zunächst zirkulierende Variante von SARS-CoV-2 wird ein R_0 von 2,8 bis 3,8 angenommen (RKI. Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 4, Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/p5ejxt6f).

Eine infizierte Person wird als Index-Fall oder Quellfall bezeichnet, Personen mit unmittelbarem Kontakt zum Index-Fall als Kontaktpersonen I. Grades, Personen mit unmittelbarem Kontakt zu einer Kontaktperson I. Grades als Kontaktpersonen II. Grades usw.

Abbildung 5–1 zeigt im oberen Teil A, dass der Index-Fall 4 Personen ansteckt (Kontaktpersonen I. Grades). Jede Kontaktpersonen I. Grades steckt wiederum 4 Personen an (Kontaktpersonen II. Grades). Auf diese Weise ergibt sich eine exponentielle Zunahme der Fälle.

Steckt eine infizierte Person im Mittel weniger als eine weitere Person an, ist R kleiner als 1. Dann sinkt die Zahl der Neuinfektionen (Inzidenz), die Ausbreitung verlangsamt sich und kommt letztlich zum Stillstand.

© David Klemperer 2021

Abbildung 5–1 zeigt im unteren Teil B den Verlauf bei einer Bevölkerungsimmunität von 75 %, wenn also 3 von 4 Personen immun sind. Der Indexfall steckt dann eine von 4 Kontaktpersonen I. Grades an, diese wiederum 1 von 4 Kontaktpersonen II. Grades. Dies entspricht einer effektiven Reproduktionszahl R von 1. Die Zahl der Neuinfektionen (Inzidenz) ist in diesem Fall konstant.

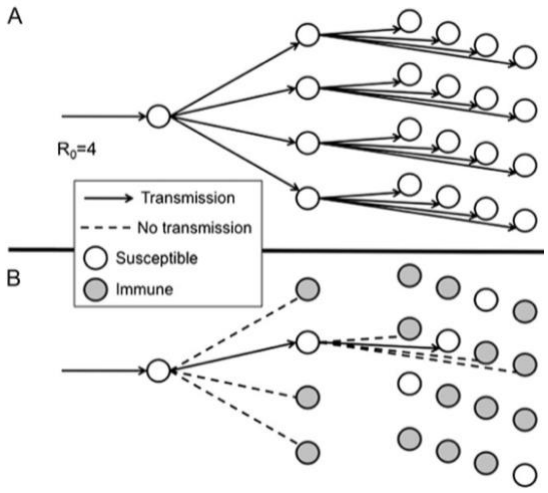


Abbildung 5–1: Übertragung eines Erregers mit einer Basisreproduktionszahl R_0 (oben, A) bzw. R_1 (unten, B) Quelle: Fine et al. 2011. Mit Genehmigung von Oxford University Press

Infektionsschutzmaßnahmen und Impfungen haben zum Ziel, den R-Wert zu senken.

Im täglichen Situationsbericht meldet das RKI den 4-Tage-R-Wert und den 7-Tage-R-Wert (RKI. Website Virus und Epidemiologie https://tinyurl.com/yxmudpy9).

5.3.3 Herdenimmunität

Eng verbunden mit der Reproduktionszahl ist das Konzept der Herdenimmunität (gleichbedeutend: Gemeinschaftsschutz).

Herdenimmunität bezeichnen den Schutz nicht immuner Personen innerhalb einer Gemeinschaft (Population, „Herde“) durch einen Anteil immuner Personen, welche die Übertragungsmöglichkeiten des Erregers mindern (Abbildung 5–1, Teil B).

Herdenimmunitätsschwelle („herd immunity threshold“, HIT) beschreibt im Zusammenhang mit Impfungen den Anteil der Bevölkerung, der mindestens geimpft sein muss, um eine Infektionskrankheit zu eliminieren. Für die Pocken mit einer Reproduktionszahl von 5 geht man von einer HIT von etwa 80 % aus, für die Masern mit eine Reproduktionszahl von 20 von 96 % (Krämer et al. 2010, S. 216 f.). Eine einfache Abschätzung macht sich die Basisreproduktionszahl zunutze und berechnet die Herdenimmunitätsschwelle nach der Formel: $HIT=1-1/R_0$.

© David Klemperer 2021

Herdenimmunität und Herdenimmunitätsschwelle werden durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Dazu zählen Basisreproduktionszahl R_0 und effektive Reproduktionszahl R_t (t = Alter der Epidemie), Wirksamkeit der Impfung und Dauer des Impfschutzes, Mobilität und effektive Kontakte in der Bevölkerung sowie Unterschiede im Impfverhalten in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen.

Im Sommer 2021 schätzt das RKI angesichts der Ausbreitung der Deltavariante (s. S. 15) eine Durchimpfungsrate von mindestens 85 % der 12- bis 59-Jährigen und 90 % der Personen ab 60 Jahren für erforderlich (und für erreichbar), um den Gemeinschaftsschutz zu gewährleisten (Wichmann et al. 8.7.2021)

Frühere Schätzungen der Schwelle zur Herdenimmunität für SARS-CoV-2 bewegten sich auf Grundlage der Daten der 1. Welle noch zwischen einem Bevölkerungsanteil von 40 % und 75 % (Britton et al. 2020).

Aus mehreren Gründen ist es aber mittlerweile zweifelhaft, ob Herdenimmunität in Deutschland ein realistisches Ziel ist. Zu diesen Gründen zählen:

- keine vollständig sterile Immunität nach Infektion, Impfung bzw. Infektion und Impfung
- begrenzte Dauer der Immunität
- Entstehung von Virusvarianten mit höherer Übertragbarkeit
- fehlende Zulassung eines Impfstoffs für Kinder unter 12 Jahren
- eingeschränkte Impfbereitschaft in der Bevölkerung
- international ungleiche Verteilung von Impfstoffen.

Infolge der Dominanz der leichter übertragbaren Deltavariante weist die Entwicklung derzeit eher auf eine neue Normalität mit dauerhafter Präsenz des Virus statt Herdenimmunität hin.

Abhängig ist die Entwicklung einerseits von den sich wandelnden Eigenschaften des Virus, andererseits von politischen Entscheidungen, gesellschaftlichen Realitäten und sozialen Risikofaktoren (Krickeberg und Klemperer 2010, S. 113).

Wird die Pandemie enden?

Nach den bisher gesammelten Erfahrungen wird COVID-19 andauern und bei guter Durchimpfung der Älteren und anderer Risikopopulationen vermutlich zu einer Kinderkrankheit mit überwiegend milden Verläufen entwickeln. Dies entspräche im Hinblick auf die 4 Szenarien der Kohabitation. Die Eradikation dürfte praktisch ausgeschlossen sein.

Grundsätzlich sind bei Pandemien 4 Szenarien denkbar (Kofman et al 8.7.2021):

Eradikation (Ausrottung): dauerhafte Senkung der SARS-CoV-2-Inzidenz auf Null durch ausreichende und langanhaltende Herdenimmunität auch gegen neu auftretende Virusvarianten vermittelt durch Impfung und natürliche Immunität durch Infektion. Auch die Ansteckung von Menschen durch virustragende Tiere müsste verhindert werden.

Elimination: Zurückdrängen der Infektion auf ein niedriges Niveau, auf dem Infektketten, Ausbrüche und endemisches Vorkommen (s. S. 137) ausgeschlossen sind.

© David Klemperer 2021

Kohabitation: ein „Zusammenleben“ mit dem Virus, bei dem durch Impfimmunität und natürliche Immunität schwere COVID-19-Erkrankungen verhindert, Infektketten unterbrochen und neu auftretende Varianten beherrscht werden.
Flächenbrand (conflagration): anhaltende Ausbreitung des Virus innerhalb einer Bevölkerung oder einer Region aufgrund fehlender Impfung größerer Teile der Bevölkerung bei mangelnder Impfstoffverfügbarkeit oder Ablehnung der Impfung.

5.3.4 Infektionssterblichkeitsrate und Fallsterblichkeitsrate

Infektionssterblichkeitsrate (engl. „infection fatality rate“, IFR) und Fallsterblichkeitsrate (Synonym: Fall-Verstorbenen-Anteil, Letalität, engl. „case-fatality rate“, CFR) sind wichtige Parameter für die Bewertung der Relevanz und Gefährlichkeit einer Infektion bzw. einer Erkrankung. CFR und IFR sind keine biologischen Konstanten einer Infektion bzw. Krankheit.

Eine Reihe von Faktoren beeinflussen die in einer Bevölkerung gemessene IFR bzw. CFR, wie z. B.

- Altersstruktur
- Morbidität
- Lebensbedingungen
- Leistungsfähigkeit des medizinischen Versorgungssystems
- Leistungsfähigkeit des öffentlichen Gesundheitswesens (z. B. Gesundheitsämter)
- Genauigkeit und Vollständigkeit der Erfassung von Infektionen und Todesfällen.

Infektionssterblichkeitsrate

Die Infektionssterblichkeitsrate ist definiert als der Anteil der an einer Infektion Verstorbenen (Zähler) an der Anzahl der Infizierten (Nenner) in einem definierten Zeitraum.

$$\text{IFR} = \frac{\text{Anzahl der an einer Infektion Verstorbenen}}{\text{Anzahl der Infizierten}} \text{ x } 100$$

Die IFR gibt also an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine infizierte Person ist, an dieser Infektion (bzw. der sich daraus entwickelnden Krankheit) zu sterben. Diese Wahrscheinlichkeit ist nicht allein von Eigenschaften des Erregers abhängig, sondern auch vom Gesundheitszustand bzw. der Prävalenz von Risikofaktoren der jeweiligen Bevölkerung, dem Zugang zur medizinischen Versorgung und den Behandlungsmöglichkeiten. Darüber hinaus kann sich die IFR in den Altersgruppen unterscheiden. So beträgt die IFR für SARS-CoV-2 in der jüngsten Altersgruppe nahezu 0 %, bei den über 80-Jährigen hingegen bis zu 30 % (RKI Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 13, Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/3wh47e66).

Eine Studie aus 7 deutschen Regionen ergab einen Anstieg der Seroprävalenz bei Ungeimpften von 1,3 bis 2,8 von Juli bis Dezember 2020 auf 4,1 bis 13,1 % von Februar bis Mai 2021. Die hochgerechnete IFR reichten von 0,8 bis 2,4 % in allen Regionen, eine Ausnahme war Magdeburg mit einer IFR von 0,3 % 11/2020 (Gornyk et al. 4.11.2021).

© David Klemperer 2021

Die mit den Meldedaten des RKI (s. S. 141) errechnete IFR beträgt 2,4 % (89.222 Verstorbene auf 3,7 Mio. gemeldete Infizierte); legt man eine Untererfassung der Infizierten um den Faktor 4 bis 6 an, reduziert sich die IFR auf etwa 0,6 bis 0,4 % (Datenstand 4.6.2021; RKI Epidemiologischer Steckbrief, Abschnitt 13, Stand 14.7.2021 https://tinyurl.com/3wh47e66). In der Mehrzahl der seroepidemiologischen Studien in Deutschland sank der Untererfassungsfaktor von 4 bis 5 im 1. Halbjahr 2020 auf etwa 2 im 2. Halbjahr 2020 (Neuhauser et al. 16.9.2021).

Eine Studie aus Spanien auf Grundlage landesweiter Daten aus dem Frühjahr 2020 kalkuliert die IFR auf 0,8 % (19.228 Todesfälle von 2,3 Mio. Infizierten), bei Männern höher (1,1 %) als bei Frauen (0,6 %) (Pastor-Barriuso et al. 14.12.2020). Aufgrund einer ähnlichen Altersstruktur ist es wahrscheinlich, dass diese Werte auf Deutschland übertragbar sind.

Altersspezifische IFRs berechneten Levin et al. (2020) mit Daten aus 34 vorwiegend europäischen und nordamerikanischen Ländern und Regionen. Die Ergebnisse verdeutlichen das in jungen Jahren niedrige, im mittleren Lebensalter ansteigende und bei älteren Menschen hohe Risiko. Die IFR beträgt nach dieser Studie

- 0,002 % bei Kindern von 10 Jahren
- 0,01 % bei 25-Jährigen
- 0,4 % bei 55-Jähigen
- 1,4 % bei 65-Jährigen
- 4,6 % bei 75-Jährigen
- 15 % bei 85-Jährigen.

Ioannidis (14.10.2020) berechnete in einer Metaanalyse mit Daten aus 51 Regionen bzw. Populationen eine IFR über alle Altersklassen von 0,27 %. Dieses Ergebnis fand viel Beachtung, insbesondere bei Personen und Gruppen, die die Meinung vertreten, dass die SARS-CoV-2-Pandemie in ihrer Bedeutung überschätzt werde. In einer Übersichtsarbeit über 6 systematische Übersichtsarbeiten berechnet derselbe Autor die weltweite IFR mit 0,15 % (Ioannidis 26.3.2021). In beiden Studien weist Ioannidis ausdrücklich darauf hin, dass die zugrunde liegende Studien uneinheitlich, die Daten ungenau und die Interpretationen auch subjektiv sind.

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus 24 Studien aus zahlreichen Ländern mit Daten von Februar bis Juni 2020 schätzt die IFR insgesamt auf 0,67 % (Meyerowitz-Katz und Merone 2020). Die Autor*innen weisen jedoch auf die erhebliche Streubreite der Ergebnisse und das hohe oder moderate Biasrisiko (Verzerrungsrisiko) der Mehrzahl der Einzelstudien hin.

Merke

Die Infektionssterblichkeitsrate von SARS-CoV-2 dürfte in Deutschland nach aktuellen Schätzungen bei 0,4 bis 0,6 % liegen. Die Ergebnisse weiterer Studien bleiben abzuwarten. Gesichert ist das mit dem Lebensalter und mit Vorerkrankungen steigende Risiko.

© David Klemperer 2021

Fallsterblichkeitsrate

Die Fallsterblichkeitsrate (CFR) ist definiert als der Anteil der an einer Infektion Verstorbenen (Zähler) an der Anzahl aller an der Infektion Erkrankten (Nenner) in einem definierten Zeitraum (RKI 2015, S. 86).

$$\text{CFR} = \frac{\text{Anzahl der an einer Infektion Verstorbenen}}{\text{Anzahl der an der Infektion Erkrankten}} \text{ x } 100$$

Die CFR für COVID-19 gibt also an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für einen an COVID-19 Erkrankten ist, an COVID-19 zu sterben.

Die Fallsterblichkeitsrate (CFR) liegt nach aktuellem Wissen bei Erkrankten unter 50 Jahren unter 0,1 % und steigt zunehmend an bis auf über 10 % bei Personen über 80 Jahre (RKI 2020c).

Die CFR ist – ebenso wie die IFR – nicht allein eine Eigenschaft des Erregers sondern auch abhängig u.a. vom Gesundheitszustand der Erkrankten und der medizinischen Versorgung.

5.3.5 Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre

Übersterblichkeit (auch: Exzessmortalität) bezeichnet „eine gegenüber der Basismortalität als Folge einer Häufung bestimmter Erkrankungen erhöhte Sterblichkeit“ (RKI 2015, S. 93). Basismortalität ist die Sterblichkeit in einer Normalsituation. Die Normalsituation kann z. B. als Durchschnitt der letzten Jahre definiert sein. Liegt die aktuelle Sterblichkeit höher, als nach den Werten der Vergangenheit zu erwarten war, besteht Übersterblichkeit.

Verlorene Lebensjahre (engl. years of life lost, YLL) bezeichnet den Verlust an Lebensjahren durch vorzeitigen Tod aufgrund einer spezifischen Todesursache. „Vorzeitig“ kann sich orientieren an der durchschnittlichen Lebenserwartung in einem Land, an einem festgelegten Wert, wie z.B. 65 Jahre, oder an der Lebenserwartung einer durchschnittlichen Person des jeweiligen Alters laut Sterbetafel; die verlorenen Lebensjahre entsprechen der so definierten Restlebenserwartung zum Todeszeitpunkt. Bei Personen, die an COVID- 19 verstorben sind, wird in den Studien die Differenz zwischen dem Todeszeitpunkt und der eigentlich verbleibenden Lebenserwartung gezählt. Der vorzeitige Tod jüngerer Menschen erhält wegen der naturgemäß höheren Zahl verlorener Lebensjahre im Vergleich zu Älteren ein höheres Gewicht (Martinez et al. 2019).

Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre in Deutschland

Die Todesursachenstatistik beruht auf den Angaben, die von den ausstellenden Ärzt:innen in die amtlichen Todesbescheinigungen eingetragen werden.

Nach der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes verstarben 2020 39.758 Menschen an COVID-19 als ausschlaggebender Todesursache. In der Zahl sind die Todesfälle, bei denen COVID-19 als Begleiterkrankung in die Todesbescheinigung eingetragen wurde, nicht enthalten.

© David Klemperer 2021

COVID-19 macht einen Anteil von 4 % an den insgesamt 985.572 im Jahr 2020 Verstorbenen (Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 4.11.2021 https://tinyurl.com/yfnuxhc).

Ergebnisse der fortlaufende Sonderauswertung des Statistischen Bundesamtes zur Übersterblichkeit (https://tinyurl.com/2ahnrt2b) zeigt Abbildung 5–2 für den Zeitraum Mitte 2020 bis Mitte 2021. Die untere rote Linie zeigt die COVID-19-Todesfälle aus den Meldungen an das RKI auf Grundlage des Infektionsschutzgesetzes. Ab Mitte Oktober 2020 kam es zu einem deutlichen Anstieg der Sterblichkeit über den Durchschnitt der Vorjahre mit Höchststand gegen Jahresende, entsprechend der 2. SARS-CoV-2-Pandemie-Welle. Im Februar und März 2021 lagen die Todesfälle unterhalb des Durchschnitts der Vorjahre, möglicherweise infolge des Ausbleibens der jährlichen Influenzaepidemie. Zu einem erneuten Anstieg kam es in den Monaten April und Mai 2021, zeitgleich mit der 3. Pandemiewelle.

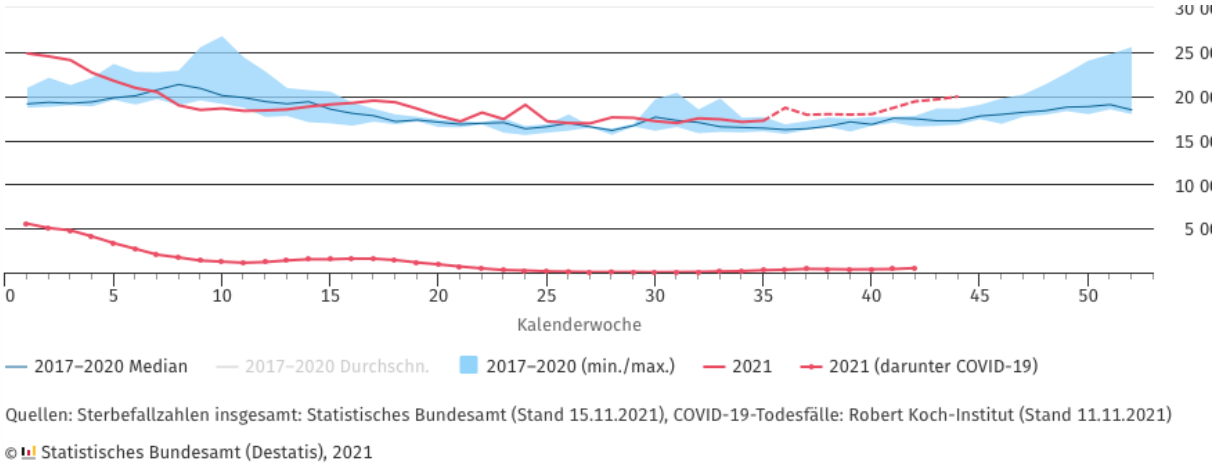
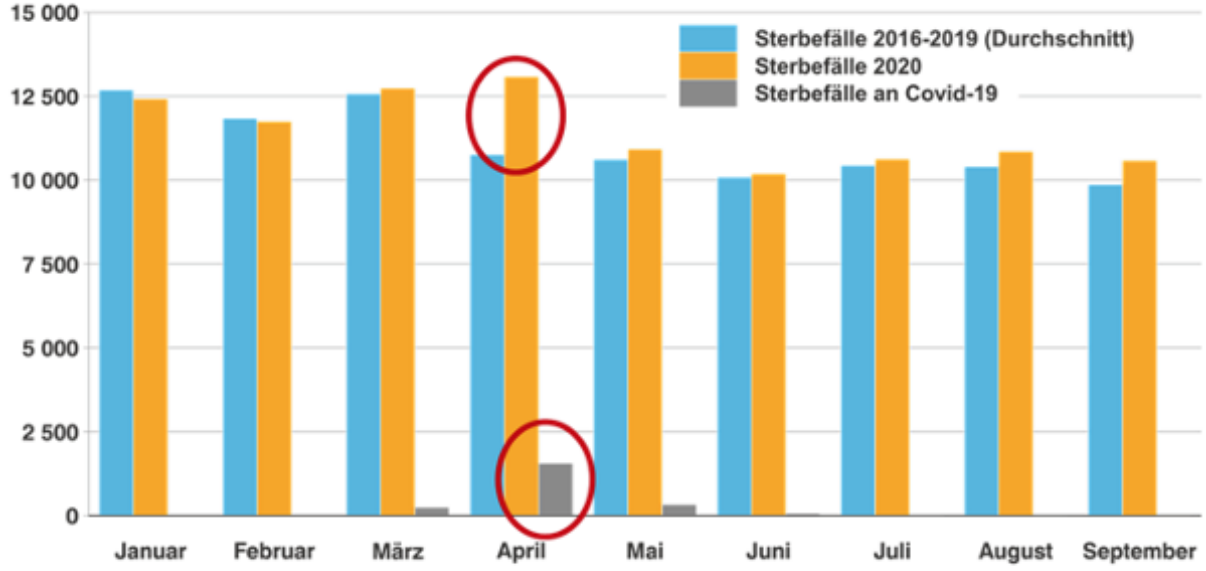


Abbildung 5–2: Wöchentliche Sterbefallzahlen in Deutschland (gestrichelte Werte enthalten Schätzanteil). Quellen: Sterbefallzahlen insgesamt: Statistisches Bundesamt (Stand 15.11.2021), COVID-19-Todesfälle: Robert Koch-Institut (Stand 11.11.2021).
© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021 https://tinyurl.com/xp5u6tr

Die vorläufige Todesursachenstatistik für Bayern für die Monate Januar bis September 2020 zeigt für das Frühjahr eine Übersterblichkeit im Vergleich zum Durchschnitt der Sterbefälle 2016 bis 2019, die im April am deutlichsten ist (Bayerisches Landesamt für Statistik, Pressemitteilung 8.7.2021 https://tinyurl.com/aphts845). Die Übersterblichkeit entspricht in der Größenordnung den Sterbefällen, die in der Todesbescheinigung als COVID-19 -bedingt ausgewiesen sind (graue Säule) (Abbildung 5–3). Die Daten beruhen allein auf den Angaben der Todesbescheinigungen und bestätigen die Ergebnisse des Statistischen Bundesamtes.

© David Klemperer 2021



Grafik: Bayerisches Statistisches Landesamt

Abbildung 5–3: Anzahl der Sterbefälle in Bayern 2016 bis 2019 (Durchschnitt), 2020 und COVID-19-Sterbefällen Januar bis September 2020. Quelle: Statistisches Landesamt Bayern, 8.7.2021.

Berechnungen auf Grundlage laborbestätigter SARS-CoV-2-Meldefälle zufolge gingen im Jahr 2020 in Deutschland 305.641 Lebensjahre durch COVID-19 verloren. Davon entfielen 60,1 % auf Männer und 39,9 % auf Frauen. Jeder Verstorbene verlor im Durchschnitt 9,6 Jahre (Männer 11,0 und Frauen 8,1 Jahre). Die Anzahl der Verstorbenen ist in den jüngeren Altersgruppen zwar niedriger als in den älteren; wegen der höheren verbleibenden Lebenserwartung ist die Anzahl verlorener Lebensjahre in den jüngeren Altersgruppen jedoch vergleichsweise hoch – für unter 70-Jährige machen sie von der Gesamtzahl verlorener Lebensjahre einen Anteil von 34,6 % bei Männern und 20,6 % bei Frauen aus (Rommel et al. 12.1.2021).

Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre in der EU und weltweit

Das **EuroMOMO-Projekt** (**Eu**ropean **mo**nitoring of excess **mo**rtality for public health action, https://www.euromomo.eu) veröffentlicht wöchentlich die Mortalitätsdaten von 25 Europäischen Ländern. Abbildung 5–4 dokumentiert die Sterblichkeit aller 25 Länder von Mitte 2016 bis Mitte 2021.

Im Winter 2017 bis 2019 war die Sterblichkeit entsprechend der alljährlichen Influenza-Saison erhöht. Im Jahr 2020 begann ein Anstieg der Mortalität in Kalenderwoche 10 (Woche ab 9.3.2020), erst etwa in Kalenderwoche 24 (Woche ab 15.6.2020) war ein Rückgang auf Normalniveau zu verzeichnen.

Im Vergleich zum Durchschnitt der Jahre 2016 bis 2019 wird die Zahl der Todesfälle im März und April 2020, die der Übersterblichkeit zuzurechnen sind, in den 26 Ländern auf mehr als 172.400 geschätzt, davon

– 157.400 in der Altersgruppe 65 Jahre oder älter

© David Klemperer 2021

– 12.900 in der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre
– 1500 bei den 15- bis 44-Jährigen.

(EuroMOMO Bulletin, Week 1, 2021 https://euromomo.eu/bulletins/2020-22, s. a. Vestergaard et al. 2020.)

Im Herbst 2020 mit stieg die Mortalität erneut an mit Höhepunkt um die Jahreswende 2020/2021, einhergehend mit dem Anstieg der SARS-CoV-2-Infektionen (Abbildung 5–4).

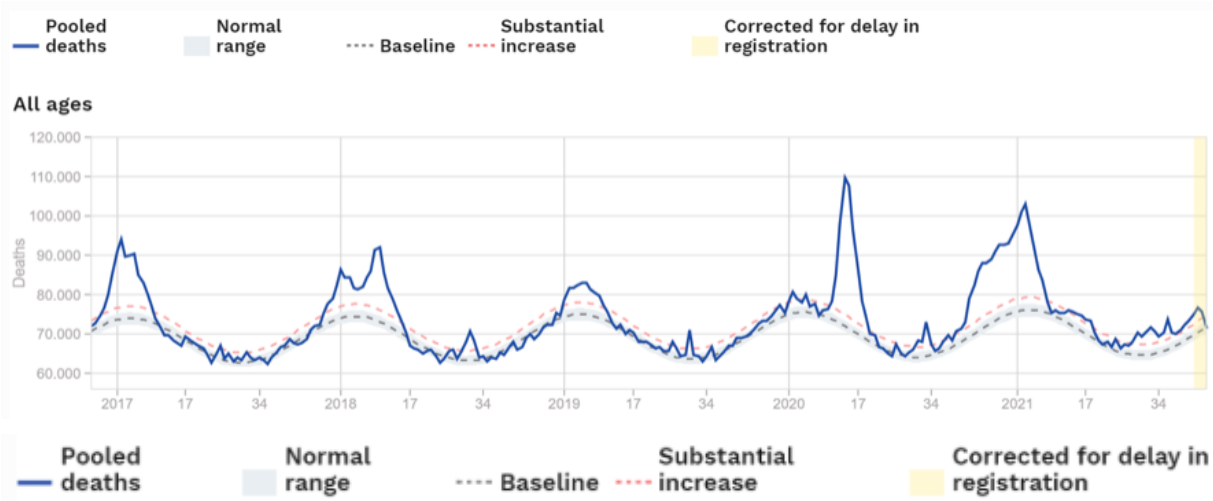


Abbildung 5–4: Todesfälle in 24 Europäischen Ländern, alle Altersgruppen, Mitte 2016 bis Woche 45/2021. Quelle: EuroMOMO Bulletin, Week 45, 2021 https://euromomo.eu/bulletins/2021-26/

Für die USA schätzen Reif et al. (21.9.2021) die Zahl der verlorenen Lebensjahre im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie bis zum 13.3.2021 auf 9,08 Mio. Davon entfallen 4,7 Mio. Jahre auf die Altersgruppe der 25- bis 64-Jährigen. Bei Berücksichtigung der Lebensqualität (Konzept des Qualitätskorrigierten Lebensjahres; engl. Quality Adjusted Life Year, QUALY https://tinyurl.com/fuczmcv7) beträgt der Verlust 6,62 Mio. QUALYs, von denen 3,6 Mio. (54%) auf die 25- bis 64-Jährigen entfallen.

Das US-amerikanische National Center for Health Statistics schätzt die Zahl der COVID-19-bedingten Exzess-Todesfälle bis zum 10.7.2021 auf 601.124 (COVID-19 Mortality Overview. Deaths Attributed to COVID-19 on Death Certificates https://tinyurl.com/8smhpcfs). 476.728 (79,3 %) der Exzess-Verstorbenen war 65 Jahr oder älter, 107.585 (17,9 %) zwischen 45 und 64 Jahre alt und 16.811 (2,8 %) waren jünger als 45 Jahre. Die Bevölkerungsgruppen der Hispanoamerikaner (Hispanic) und der Schwarzen (Non-Hispanic Black) sind – bezogen auf ihren Anteil an der Gesamtbevölkerung – überproportional betroffen. Damit einher geht ein deutlicher Verlust an Lebenserwartung im Vergleich der Jahre 2019 und 2020. Für die Gesamtbevölkerung fiel die Lebenserwartung um 1,5 Jahre (von 78,8 auf 77,3 Jahre), für Männer um 1,8 und für Frauen um 1,2 Jahre. Der größte Verlust betrifft die Hispanische Bevölkerung mit 3,0 Jahren (Männer 3,7, Frauen 2,0) und die schwarze Bevölkerung (non-Hispanic black population) um 2,9 Jahre (Männer 3,3, Frauen 2,4 Jahre). Hauptursache sind die im Jahr 2020 an COVID-19 Verstorbenen. Eine weitere Gruppe, die zum Rückgang der

© David Klemperer 2021

Lebenserwartung beitrugen, sind die an einer Drogen-Überdosis Verstorbenen, deren Zahl 2020 um 29,4% auf 93.931 zunahm im Vergleich zu 72.151 im Jahr 2019 (National Center for Health Statistics. Provisional Drug Overdose Death Counts, Stand 4.7.2021 https://tinyurl.com/2jk4aett, s. a. S. 83).

Einer Auswertung der Mortalitätsstatistiken von 29 Hocheinkommensländern zufolge sind 2020 etwa 979.000 Menschen mehr gestorben, als nach den Zahlen der Vorjahre zu erwarten gewesen wäre. Die 5 Länder mit der in absoluten Zahlen höchsten Übersterblichkeit waren die USA (458.000) Italien (89.100), England und Wales (85.400), Spanien (84.100) und Polen (60.100). Keine Übersterblichkeit zeigte sich in Neuseeland, Norwegen und Dänemark (Islam et al. 19.5.2021). Abbildung 5–5 zeigt die Übersterblichkeit in absoluten Zahlen und als Rate pro 100.00 Einwohner.

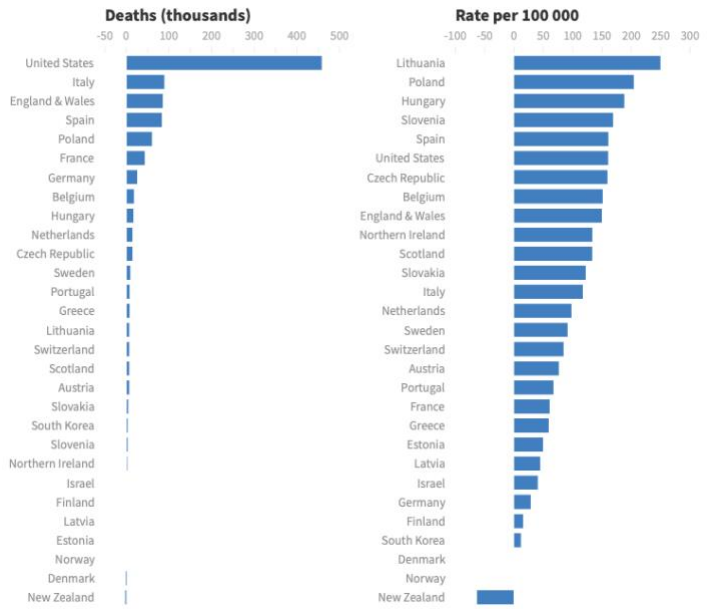


Abbildung 5–5: Übersterblichkeit in absoluten Zahlen (rechts) und als alterstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner. Quelle: Islam et al. 19.5.2021

In 27 von 29 Ländern nahm die Lebenserwartung ab Geburt im Jahr 2020 im Vergleich zu 2019 ab. In 11 Ländern betrug der Rückgang für Männer und in 8 Ländern für Frauen mehr als 1 Jahr. Vergleichbare Anstiege der Mortalität waren in Westeuropa seit dem 2. Weltkrieg und in Osteuropa nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion nicht zu verzeichnen (Aburto et al. 26.9.2021).

Abbildung 5–6 zeigt Veränderungen der Lebenserwartung für ausgewählte Länder.

© David Klemperer 2021

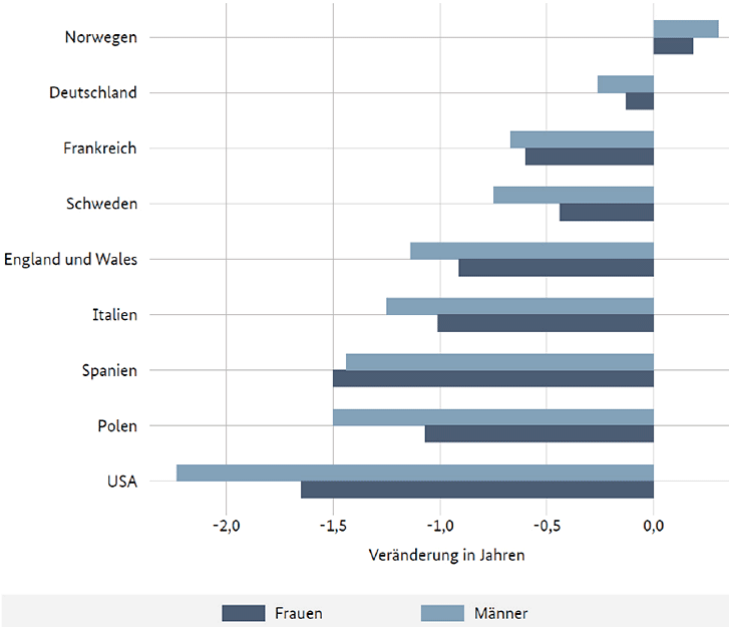


Abbildung 5–6: Veränderung der Lebenserwartung 2020 im Vergleich zu 2019.
Quelle: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Pressemitteilung 12.10.2021
https://tinyurl.com/jd9fw28a

Eine Untersuchung der COVID-19-Todesfälle in 81 Ländern ergibt bis zum 6.1.2021 20,5 Mio. verlorene Lebensjahre. Diese Zahl berechnet sich aus der Differenz des Lebensalters der Verstorbenen und der durchschnittlichen Lebenserwartung der jeweiligen Länder. In den schwer betroffenen Ländern ist die Zahl der verlorenen Lebensjahre 2- bis 9-mal höher als in einer normalen Grippesaison. Das durchschnittliche Sterbealter liegt bei 72,9 Jahren. Der Beitrag der 55- bis 75-Jährigen zu den verlorenen Lebensjahren beträgt 44,9 %, der Verstorbenen unter 50 Jahren 30,2 % (Pifarré i Arolas et al. 18.2.2021).

Übersterblichkeit in Pflegeeinrichtungen in Deutschland

In der 1. und 2. Pandemiewelle kam es in deutschen Pflegeheimen zu einem deutlichen Anstieg der Sterblichkeit. Den Daten der AOK zufolge lag die Sterblichkeit von Versicherten, die Leistungen für stationäre Pflege erhielten, zwischen dem 6. und 20.4.2020 20 % höher als im Mittel der Jahre 2015 bis 2019, in der 2. Welle von Oktober bis Dezember um durchschnittlich 30 %. Kurz vor Beginn der COVID-19-Impfkampagne starben 13 von 100 Heimbewohnern, entsprechend einer Übersterblichkeit von 80 % gegenüber dem Mittel der Jahre 2015 bis 2019. Abbildung 5–7 zeigt den Anteil der verstorbenen Heimbewohner*innen im Vergleich der Jahre 2015 bis 2020 (Pressemitteilung WIdO 29.6.2021 https://tinyurl.com/24xj4x7e).

© David Klemperer 2021

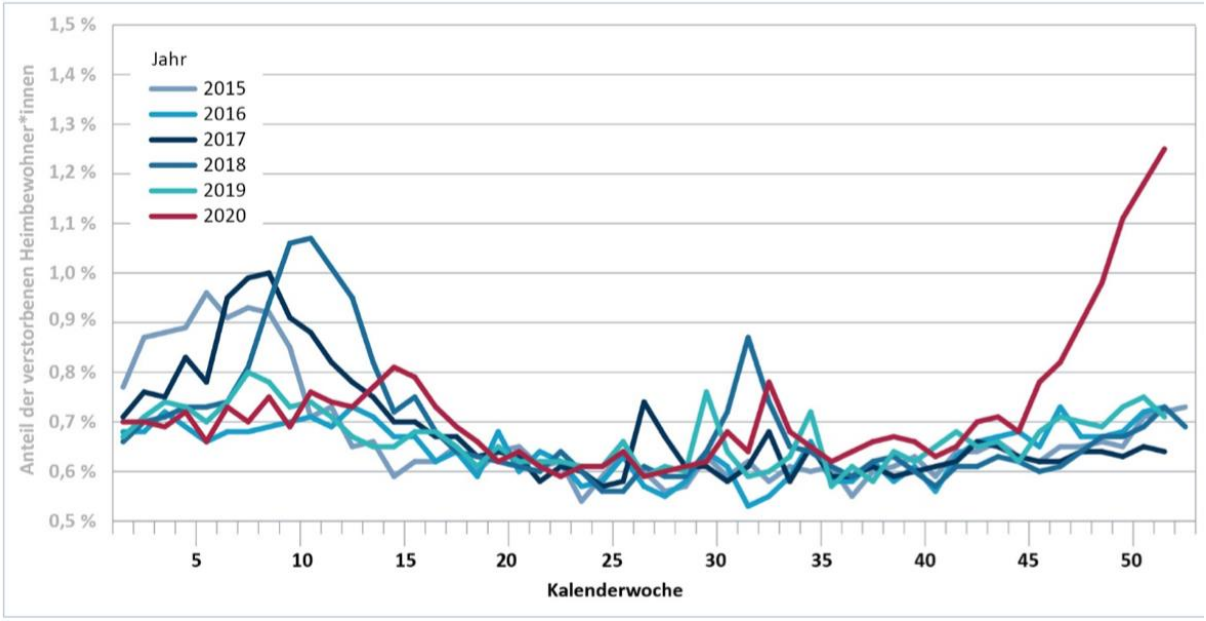


Abbildung 5–7: Sterblichkeit von vollstationär Pflegebedürftigen in den Jahren 2015 bis 2020

Aufgrund der engen Kontakte durch die Pflegesituation gab es viele Sterbefälle unter Heimbewohnern, die aufgrund von Alter und Vorerkrankungen ohnehin zur Hochrisikogruppe gehören. In der ersten Welle dürfte ein erheblicher Teil dieser Todesfälle auf anfangs fehlende Schutzkonzepte, das Fehlen persönlicher Schutzausrüstungen, unzureichende Teststrategien und fehlende Abstimmung des Handelns von Landesregierungen, Einrichtungsträgern und Gesundheitsämtern zurückzuführen sein. Durch die seit langem beklagte Personalknappheit in den Heimen haben sich diese Mängel besonders gravierend ausgewirkt. Ein wirksamer Schutz der Heimbewohner*innen ist allerdings auch in der zweiten Welle vielerorts nicht gelungen.

Nach den Zahlenangaben des RKI waren bis Ende bis März 2021von den insgesamt 76.342 im Zusammenhang mit COVID-19 Verstorbenen 12.772 Bewohner von Pflegeeinrichtungen (RKI, Täglicher Lagebericht 31.3.2021). Wegen Datenlücken im Meldeweg könnte dieser Anteil eine Unterschätzung sein.

Erst die Impfkampagne in Altenheimen in den ersten Wochen des Jahres 2021 und die Impfung des Personals hat die Inzidenz, die Krankenhauseinweisungen und die schweren Verläufe stark gemindert (aerzteblatt.de 8.3.2021 https://tinyurl.com/8yd3cu5v).

Auch in vielen anderen Ländern, einschließlich Schweden, konnten Heimbewohner nicht ausreichend geschützt werden.

Mit Blick in die Zukunft ist nicht nur für die Gruppe der Heimbewohner aufzuarbeiten, welcher Teil der Todesfälle durch eine angemessene Vorbereitung auf eine Pandemie („pandemic preparedness“) hätte vermieden werden können.

© David Klemperer 2021

Übersterblichkeit und verlorene Lebensjahre

Für alle untersuchten Länder zeigen Studien eine Übersterblichkeit und einen Verlust an Lebensjahren in Übereinstimmung mit dem Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie.

5.3.6 COVID-19 und saisonale Influenza

Covid-19 nicht schlimmer als eine Grippe?

Eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 bzw. die Erkrankung COVID-19 sei nicht schlimmer als eine Grippe. Die zur Eindämmung der SARS-CoV-2-Pandemie getroffenen Maßnahmen seien daher nicht verhältnismäßig, lautet eine immer wieder vorgebrachte Aussage.

Neue Studien ergeben ein anderes Bild. Im Vergleich aller in Frankreich stationär aufgenommenen COVID-19-Patient*innen (März bis April 2020) mit allen wegen Influenza aufgenommenen Patient*innen (Dezember 2018 bis Februar 2019) war die Sterblichkeit (Fallsterblichkeitsrate) bei COVID-19-Patient*innen fast 3fach erhöht, Komplikationen wie akutes Lungenversagen, Lungenembolie, septischer Schock und akutes Nierenversagen traten häufiger auf (Piroth et al. 17.12.2020).

Eine methodisch ähnliche amerikanische Studie mit den Daten der mehr als 9 Mio. Personen, die über das US Department of Veterans Affairs gesundheitlich versorgt werden, ergab vergleichbare Ergebnisse (Xie et al. 15.12.2020). Verglichen wurden 3641 COVID-19-Patient*innen, die zwischen dem 1.2. und 17.6 2020 ins Krankenhaus aufgenommen wurden mit 12.676 Influenza-Patient*innen zwischen 2017 und 2019. Bei Patient*innen mit der Diagnose COVID-19 war das Sterberisiko um den Faktor 4,97 erhöht, die Wahrscheinlichkeit für mechanische Beatmung 4,01fach und die Wahrscheinlichkeit für die Verlegung auf die ICU 2,41fach (alle Werte für Alter und weitere Einflussfaktoren adjustiert).

Im Zusammenhang mit der für zahlreiche Länder belegten Übersterblichkeit parallel zur ersten und jetzt auch zweiten SARS-CoV-2-Infektionswelle dürfte für die These, COVID-19 sei nicht gefährlicher als eine Grippe bzw. die saisonale Influenza, kein Raum mehr bleiben.

Bedacht werden sollte auch, dass im Zusammenhang mit den NPI die Zahl der akuten Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern in Deutschland drastisch zurückgegangen ist (s. S. 57).

© David Klemperer 2021

6 Strategien und Maßnahmen bei einer Pandemie

6.1 Strategien

Als Strategie wird ein Plan notwendiger Handlungen im Hinblick auf komplexe Situationen zur Erreichung eines Ziels oder mehrerer Ziele verstanden (Hillmann 2007, S. 864 f.). Eine Pandemie ist eine solche komplexe und auch dynamische Situation, der mit einer Strategie zu begegnen ist.

Das relativ einfach zu formulierende Ziel lautet, die Pandemie mit nichtpharmakologischen Interventionen zu unterdrücken oder ihre Ausbreitung zu verlangsamen, bis mit Hilfe einer Impfung Herdenimmunität erreicht werden kann.

Die Maßnahmen einer Strategie lösen erwünschte – Schutz von Leben und Gesundheit – und unerwünschte – „Kollateralschäden“ – Effekte aus. Daher ist eine Güterabwägung von Nutzen und Schäden der Maßnahmen erforderlich (s. S. 66).

Zwei grundlegende Strategien sind zu unterscheiden (Imperial Imperial College COVID-19 Response Team 2020):

- **Abschwächung** (engl. „mitigation“) der Ausbreitung mit Fokus auf Verlangsamung der Ausbreitung, um das Gesundheitsversorgungssystems vor Überforderung zu schützen („flattening the curve“) (Abbildung 6–1)
- **Unterdrückung** (engl. „suppression“) mit dem Ziel, die Ausbreitung zu stoppen und die Situation dauerhaft zu beherrschen.

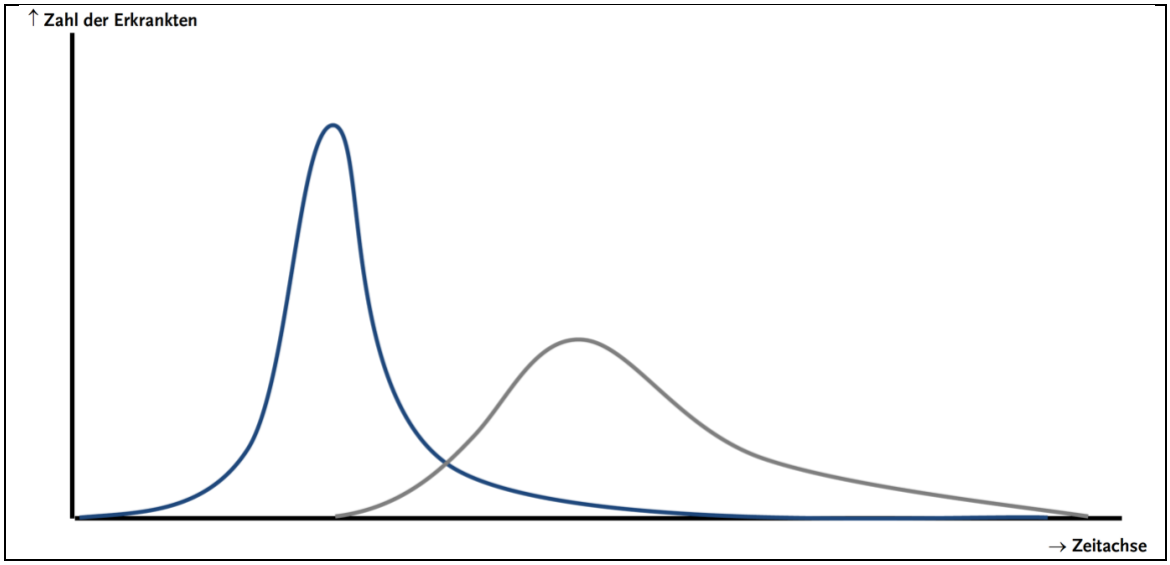


Abbildung 6–1: Strategie der Eindämmung/Verlangsamung – Zeit gewinnen und den Verlauf der Epidemiewelle verlangsamen. (RKI 2020b S. 3)

© David Klemperer 2021

Abschwächung und Unterdrückung dienen der **Kontrolle der Ausbreitung** einer Epidemie in einer Bevölkerung. Dafür soll die Inzidenz auf ein niedriges Niveau gesenkt werden, auf dem lokale Ausbrüche entdeckt und kontrolliert werden können und generelle Einschränkungen nicht mehr notwendig sind. Dies soll sowohl die Gesundheit der Bevölkerung als auch die Wirtschaft eines Landes schützen. Ziel der Lockdown-Maßnahmen sind neben Verlangsamung der Ausbreitung auch die Minderung der Mortalität und der Schutz medizinischer Versorgungsstrukturen vor Überlastung. Besondere Anstrengungen zum Schutz der am stärksten gefährdeten Personen gelten als unerlässlich, müssen aber Hand in Hand mit mehrgleisigen Strategien auf der Bevölkerungsebene gehen. Zur Minderung der sozialen und ökonomischen Schäden der Lockdown-Maßnahmen beschließt die Politik kompensatorische Förderprogramme.

Zum Begriff Lockdown

Im Zusammenhang mit nichtpharmakologischen Interventionen, insbesondere mit bewegungseinschränkenden Maßnahmen, hat sich der Begriff Lockdown eingebürgert. Laut Oxford Dictionary bezeichnet Lockdown das Einschließen von Gefängnisinsassen in ihre Zellen zur Rückgewinnung der Kontrolle bei Aufständen. Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie ist Lockdown nicht einheitlich definiert. Gebräuchlich sind Adjektive wie „weich“ und „hart“ oder „Voll-Lockdown“ und „Teil-Lockdown“. Letztlich ist stets ein bestimmtes Bündel einschränkender Maßnahmen im Rahmen einer Strategie gemeint.

Die **Strategie der Herdenimmunität** unterteilt die Bevölkerung in Gefährdete (Risiko für schwere Verläufe und Sterberisiko erhöht) und nicht Gefährdete (Sterberisiko „minimal“ erhöht). Die Gefährdeten sollen in ihrer häuslichen Umgebung bzw. in Alten- und Pflegeheimen gezielt geschützt werden („focused protection“). Unter den Nicht-Gefährdeten soll sich dagegen das SARS-CoV-2 unkontrolliert ausbreiten können, dadurch sinke das Infektionsrisiko für alle, bis schließlich, auch unterstützt durch Impfung, die Schwelle zur Herdenimmunität überschritten werde. Die nicht Gefährdeten können so ein normales Leben führen. Lockdown-Maßnahmen verursachen in diesem Denkmodell mehr Schäden als Nutzen.

Kritisiert wird an dieser Strategie, dass die Abschirmung der Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf allein aufgrund ihres hohen Anteils kaum umsetzbar sei; die Zahl der Gefährdeten schätzt eine Studie aufgrund der Daten der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (Studienwebsite https://tinyurl.com/rucdcf47) auf 36,5 Mio., darunter eine Hochrisikogruppe mit 21,6 Mio. Personen (Rommel et al. 24.2.2021). Ein Unsicherheitsfaktor ist das unzureichende Wissen um die Dauer des Schutzes nach durchgemachter Infektion. Darüber hinaus lässt die jeweils höhere Übertragbarkeit erst der Alphavariante und aktuell der Deltavariante im Vergleich zum Ursprungsvirus die Herdenimmunität selbst bei hohen Impfquoten illusorisch erscheinen.

Die Strategie der Herdenimmunität ohne jeglichen Lockdown wird von einer US-amerikanischen Denkfabrik (American Institute for Economic Research, AIER) in der sog. Great Barrington Declaration

© David Klemperer 2021

(https://gbdeclaration.org) gefordert. Beim AIER handelt es sich um eine marktliberale Denkfabrik, die aus einem Fonds finanziert wird, an dem eine Vielzahl von Unternehmen der amerikanischen Öl- und Tabakindustrie beteiligt sind (s.a. Joseph, Kuhn, Blogbeitrag 15.10.2020 https://tinyurl.com/274fejj3). In Deutschland wird die Deklaration vor allem von prominenten Mitgliedern der Querdenkerbewegung unterstützt.

6.2 Pandemiepläne für Deutschland

Den ersten Pandemieplan für Deutschland erarbeitete eine Expertengruppe am RKI (Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung“ am Robert Koch-Institut 2005). Die jetzt gültige Fassung aus dem Jahr 2017 (RKI 2017) wurde im Oktober 2019 durch ein Rahmenkonzept ergänzt („Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen“, RKI 2019) und am 4.3.2020 und 19.3.2020 als Reaktion auf die SARS-CoV2-Epidemie ergänzt (RKI 2020a, b).

Der Nationale Pandemieplan von 2017 soll zur Erreichung folgender übergeordneter Ziele dienen:

- Reduktion der Morbidität und Mortalität in der Gesamtbevölkerung
- Sicherstellung der Versorgung erkrankter Personen
- Aufrechterhaltung essentieller öffentlicher Dienstleistungen
- zuverlässige und zeitnahe Information für politische Entscheidungsträger, Fachpersonal, die Öffentlichkeit und die Medien. (RKI 2017, S. 7)

Die Maßnahmen zielen in Abhängigkeit des Pandemieverlaufs auf

1. frühe Erkennung und Eindämmung/Beeinflussung der Ausbreitungsdynamik („detection & containment“)
2. Schutz vulnerabler Gruppen („protection“)
3. Folgenminderung („mitigation“), z. B. Überlastung des Versorgungssystems verhindern
4. Erholung („recovery“) mit lageabhängiger und situationsangepasster Deeskalation der Maßnahmen. (RKI 2017, S. 23 f.)

Angemerkt sei, dass in Ländern, die aufgrund von etablierten Meldesystemen und funktionierenden Public-Health-Strukturen dazu in der Lage sind, frühzeitig und konsequent zu reagieren, eine Unterdrückung der Epidemie gelingen kann, wie die Beispiele Hongkong, Neuseeland und Vietnam zeigen (s. u.).

Zu den wesentlichen konkreten Maßnahmen zählen nichtpharmakologische Interventionen wie

- kontaktreduzierende Maßnahmen
- Verhaltensmaßnahmen („Verhalten beim Husten, Niesen und Schnäuzen – Hustenetikette, Einmaltaschentücher –, Händehygiene“)
- Schutzkleidung
- Desinfektionsmaßnahmen

sowie, falls verfügbar, als medizinische Interventionen Impfung und antivirale Arzneimittel (RKI 2017, S. 24). Von Flächendesinfektion wird im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 mittlerweile wegen des

© David Klemperer 2021

sehr geringen Übertragungsrisikos und möglicher Resistenzentwicklungen abgeraten (Kampf und Jatzwauk 4.2.2021).

Dem Öffentlichen Gesundheitsdienst kommt eine Schlüsselrolle zu, u. a. durch

- Aufklärung der Bevölkerung
- Unterbrechung von Infektionsketten durch Anordnung von Maßnahmen/Absonderungsmaßnahmen
- Aussprechen von Tätigkeitsverboten oder Tätigkeitsbeschränkungen
- Beratung und Überwachung der Durchführung infektionshygienischer Maßnahmen in medizinischen Einrichtungen, Gemeinschaftseinrichtungen und Massenunterkünften. (RKI 2017, S. 24 f.)

Interessanterweise hatte eine Arbeitsgruppe von Bundesbehörden unter fachlicher Federführung des RKI bereits 2012 ein Pandemie-Szenario mit einer von Asien ausgehenden weltweiten Verbreitung eines hypothetischen neuen, mit realistischen Eigenschaften versehenen Virus durchgespielt, das als „Modi-Sars“ bezeichnet wurde und als deutlich gefährlicher im Vergleich zum realen SARS-CoV-2 des Jahres 2019 bezeichnet wurde (Deutscher Bundestag 2013 S. 5 f. und S. 85 ff.).

Offensichtlich mangelte es an der Umsetzung, was sich u. a. in Folgendem zeigte:

- fehlende digitale Infrastruktur für Meldung von Fällen und Laborergebnissen
- unzureichende Datenlage zur Risikoanalyse und Risikobewertung
- eklatanter Mangel an Schutzmaterialien in Krankenhäusern, Arztpraxen und Altenheimen
- fehlende Schutzkonzepte für Einrichtungen wie Heime, Kitas und Schulen
- Fehlen einer Teststrategie
- unzureichende personelle Kapazitäten für Kontaktnachverfolgen.

Hervorzuheben ist auch die seit Jahrzehnten andauernde fahrlässige Vernachlässigung der personellen und materiellen Ausstattung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, der für die Bewältigung einer Pandemie eine Schlüsselrolle spielt. So wird beispielsweise an dem „Deutschen elektronischen Meldesystem für den Infektionsschutz“ (DEMIS) seit 2012 gearbeitet, aber noch 2021 scheint das Ziel einer durchgehend elektronischen Kommunikation von Gesundheitsämtern, Landesbehörden, RKI, Ärzten, Laboren und Gemeinschaftseinrichtungen in weiter Ferne (Website RKI zu DEMIS https://tinyurl.com/y2drf4z9). Bezüglich der Vorbereitung auf eine absehbare und als Szenario bereits 2012 durchgespielte Pandemie-Krisensituation hat die Politik genauso wie die Public-Health-Community in Deutschland versagt.

Vertiefung

- Kuhn J, Wildner M. Corona-Krise und öffentlicher Gesundheitsdienst. GGW. 2020;20(4):15-22. https://tinyurl.com/kmcc2s22

Bemerkenswert

Eine Pandemie – wie die aktuelle durch das SARS-CoV-2 verursachte – war vorhersehbar. Angesichts der Epidemien und Pandemien der letzten zwei Jahrzehnte hätten Professionelle im

© David Klemperer 2021

Gesundheitswesen erkennen können, dass mit erneuten und schwereren Pandemien jederzeit zu rechnen ist. Trotzdem haben sich Professionelle aus der Public-Health-Praxis und der Public-Health-Forschung nur wenig mit dem Thema befasst.

Angemessen wäre eine Befassung mit Szenarien eines Infektionsgeschehens gewesen, wie es 2020 eintrat. Aus dieser Befassung hätten Vorschläge und Forderungen für eine effektive Vorbereitung folgen können.

Die deutsche Public-Health-Community (zu der sich der Autor selbst zählt), repräsentiert z. B. im Zukunftsforum Public Health, hat hier nicht weniger versagt als die Politik.

Ein Blick in gängige Lehrbücher von Public Health, Gesundheitswissenschaften und Sozialmedizin erbringt ein vorbildliches Kapitel über Infektionskrankheiten, Pandemien und Maßnahmen (Egger et al. Public Health: Sozial- und Präventivmedizin kompakt 3. Auflage), während andere das Thema nur streifen oder gar nicht behandeln (Razum und Kolip, Handbuch Gesundheitswissenschaften 2020; Schwartz et al. Public Health. 3. Aufl. 2012, Trabert und Waller, Sozialmedizin 7. Aufl. 2013; dies gilt auch für mein eigenes Buch: Klemperer, Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften, 4. Auflage 2020).

Dieses Versagen wäre eine vertiefende Auseinandersetzung wert.

6.3 Gesetzliche Grundlagen

Für Maßnahmen gegen „gemeingefährliche oder übertragbare Krankheiten bei Menschen und Tieren“ gilt laut Grundgesetz Artikel 74 Ziffer 19 die konkurrierende Gesetzgebung. Der Bund hat somit die Gesetzgebungskompetenz für das Infektionsschutzrecht, wie die Wissenschaftlichen Dienste des Bundestages in einer Expertise bestätigt haben (Deutscher Bundestag 29.3.2021 https://tinyurl.com/576n89bn). Die Schutzmaßnahmen, die Voraussetzungen für ihre Anordnung und die Befugnisse des Bundesministeriums für Gesundheit sind in bisher 4 Bevölkerungsschutzgesetzen vom Bundestag beschlossen worden

- Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 27.3.2020 https://tinyurl.com/8dznb874
- Zweites Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 19.5.2020 https://tinyurl.com/yjj75mhz
- Drittes Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 18.11.2020 https://tinyurl.com/vm7uppcw
- Viertes Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite vom 22.4.2021 https://tinyurl.com/5d4bhx96

Die Bevölkerungsschutzgesetze sind Artikelgesetze, aus denen Anpassungen in erster Linie des Infektionsschutzgesetzes (IfSG https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg) und des Sozialgesetzbuchs V folgen.

© David Klemperer 2021

Mit dem **dritten Bevölkerungsschutzgesetz** haben Bundestag und Bundesrat die Voraussetzungen für die Feststellung und Aufhebung einer „epidemischen Lage von nationaler Tragweite“ festgelegt und die Zuständigkeiten des Bundestages, der Länderregierungen und des Bundesministeriums für Gesundheit konkretisiert.

Über das Vorliegen einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite entscheidet der Bundestag entsprechend den Kriterien des § 5 IfSG. Die Entscheidung gilt für 3 Monate.

Epidemische Lage von nationaler Tragweite (§ 5 IfSG)

Eine epidemische Lage von nationaler Tragweite liegt vor, wenn eine ernsthafte Gefahr für die öffentliche Gesundheit in der gesamten Bundesrepublik Deutschland besteht, weil

1. die Weltgesundheitsorganisation eine gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite ausgerufen hat und die Einschleppung einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit in die Bundesrepublik Deutschland droht oder

2. eine dynamische Ausbreitung einer bedrohlichen übertragbaren Krankheit über mehrere Länder in der Bundesrepublik Deutschland droht oder stattfindet.

Der Maßnahmenkatalog, der bei Vorliegen einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite in Kraft tritt, ist umfangreich:

Schutzmaßnahmen nach § 28a Infektionsschutzgesetz

Im § 28a Infektionsschutzgesetz sind in Abs. 1 folgende Schutzmaßnahmen genannt:

- Anordnung eines Abstandsgebots im öffentlichen Raum,
- Verpflichtung zum Tragen einer Mund-Nasen-Bedeckung (Maskenpflicht),
- Ausgangs- oder Kontaktbeschränkungen im privaten sowie im öffentlichen Raum,
- Verpflichtung zur Erstellung und Anwendung von Hygienekonzepten für Betriebe, Einrichtungen oder Angebote mit Publikumsverkehr,
- Untersagung oder Beschränkung von Freizeitveranstaltungen und ähnlichen Veranstaltungen,
- Untersagung oder Beschränkung des Betriebs von Einrichtungen, die der Freizeitgestaltung zuzurechnen sind,
- Untersagung oder Beschränkung von Kulturveranstaltungen oder des Betriebs von Kultureinrichtungen,
- Untersagung oder Beschränkung von Sportveranstaltungen und der Sportausübung,
- umfassendes oder auf bestimmte Zeiten beschränktes Verbot der Alkoholabgabe oder des Alkoholkonsums auf bestimmten öffentlichen Plätzen oder in bestimmten öffentlich zugänglichen Einrichtungen,

© David Klemperer 2021

- Untersagung von oder Erteilung von Auflagen für das Abhalten von Veranstaltungen, Ansammlungen, Aufzügen, Versammlungen sowie religiösen oder weltanschaulichen Zusammenkünften,
- Untersagung oder Beschränkung von Reisen; dies gilt insbesondere für touristische Reisen,
- Untersagung oder Beschränkung von Übernachtungsangeboten,
- Untersagung oder Beschränkung des Betriebs von gastronomischen Einrichtungen,
- Schließung oder Beschränkung von Betrieben, Gewerben, Einzel- oder Großhandel,
- Untersagung oder Beschränkung des Betretens oder des Besuchs von Einrichtungen des Gesundheits- oder Sozialwesens,
- Schließung von Gemeinschaftseinrichtungen im Sinne von § 33, Hochschulen, außerschulischen Einrichtungen der Erwachsenenbildung oder ähnlichen Einrichtungen oder Erteilung von Auflagen für die Fortführung ihres Betriebs,
- Anordnung der Verarbeitung der Kontaktdaten von Kunden, Gästen oder Veranstaltungsteilnehmern, um nach Auftreten einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 mögliche Infektionsketten nachverfolgen und unterbrechen zu können.

Zuletzt hatte der Bundestag am 25.8.2021 das Fortbestehen mit den Stimmen der Regierungskoalition und gegen die Stimmen der Opposition beschlossen (Deutscher Bundestag, Textarchiv https://tinyurl.com/2zs2jydh). Die aktuell in Koalitionsverhandlungen befindlichen Bundestagsfraktionen von SPD, von BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN und der FREIEN DEMOKRATEN hatten am 27.10.2021 in einem Eckpunktepapier mitgeteilt, dass sie die epidemische Lage von nationaler Tragweite nicht verlängern werden, weil die Voraussetzungen nicht mehr vorliegen (Eckpunkte zur Beendigung der epidemischen Lage von nationaler Tragweite https://tinyurl.com/3f96p6mx). Einstimmig hat der Bundesrat am 19.11.2021 Änderungen des Infektionsschutzgesetzes und weiterer Gesetze zur Bekämpfung der Corona-Pandemie zugestimmt, die der Bundestag nur einen Tag zuvor verabschiedet hatte. Das Gesetzespaket kann damit dem Bundespräsidenten zur Unterzeichnung zugeleitet werden. Es soll am Tag nach der Verkündung im Bundesgesetzblatt in Kraft treten. Ein neuer, bundesweit anwendbarer Maßnahmenkatalog dient nach Auslaufen der epidemischen Lage von nationaler Tragweite am 25.11.2021 als neue Rechtsgrundlage für Grundrechtseinschränkungen und Schutzvorkehrungen. Der Maßnahmenkatalog erlaubt die behördliche Anordnung von Abstandsgeboten im öffentlichen Raum, Kontaktbeschränkungen im privaten und öffentlichen Raum, Maskenpflicht sowie die Pflicht zur Vorlage von Impf-, Genesenen- oder Testnachweisen, Hygienekonzepten - auch unter Vorgabe von Personenobergrenzen, Auflagen für den Betrieb von Gemeinschaftseinrichtungen wie Hochschulen oder Einrichtungen der Erwachsenenbildung sowie die Verarbeitung von Kontaktdaten von Kunden, Gästen oder Teilnehmern einer Veranstaltung und im Einzelfall auch die Schließung von Einrichtungen, wobei aber die besonderen Belange von Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen sind (Bundesrat KOMPAKT 19.11.2021 https://tinyurl.com/p6ujfrpn). Nicht mehr beschließen dürfen die Bundesländer

© David Klemperer 2021

flächendeckend Ausgangsbeschränkungen, Schließung von Kitas, Schulen, von Restaurants, Bars und Kneipen, individuelle Sportausübung sowie Versammlungen und religiöse Zusammenkünfte.

Zur Orientierung der Schutzmaßnahmen am Infektionsgeschehen gab das IfSG bundesweit einheitliche und feste Schwellenwerte (Indikatoren) auf Grundlage der 7-Tage-Inzidenz an.

So waren z. B. bei Überschreitung der 7-Tage-Inzidenz von 50 pro 100.000 Einwohner auf Bundes-, Landes- und Kreisebene abgestimmte Maßnahmen hur Eindämmung des Infektionsgeschehens zu treffen.
Wegen der nachlassenden Aussagefähigkeit der Inzidenz bei zunehmendem Anteil Geimpfter in der Bevölkerung wurden diese Indikatoren im September 2021 durch die Hospitalisierungsrate („Anzahl der stationär zur Behandlung aufgenommenen Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind, je 100 000 Einwohner innerhalb von sieben Tagen) ergänzt (Bundestags-Drucksache 19/32275 S. 10 ff. und S. 28 f. https://tinyurl.com/527aypak).

Die Verpflichtung zur **Verhütung nosokomialer Infektionen in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen** nach § 23 Infektionsschutzgesetz wird durch Verordnungen der Bundesländer geregelt. Während der 1. und 2. Welle der SARS-CoV-2-Pandemie war offensichtlich weder der Schutz der Patient*innen bzw. Bewohner*innen noch des Personals gewährleistet.

6.4 Einschränkung von Grundrechten

Die Mitte März 2020 eingeführten flächendeckenden **Grundrechtseinschränkungen** sind in ihrem Ausmaß und ihrer Tragweite für die BRD neuartig. Begründet werden sie mit dem Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit, zu dessen Gewährleistung die Bevölkerung vor dem neuartigen Coronavirus mit geeigneten Maßnahmen zu schützen ist. Die dazu getroffenen Ausgangs- und Kontaktbeschränkungen wirkten sich auf folgende Grundrechte aus:

- Freiheit der Person (Art. 2 Abs. 2 Satz 2 GG)
- allgemeine Handlungsfreiheit (Art. 2 ABS 1 GG)
- Bewegungsfreiheit (Art. 2 Abs. 2 Satz 2 GG)
- Religionsfreiheit und Religionsausübung (Art. 4 Abs. 1 und 2 GG)
- Kunst-, Lehr- und Forschungsfreiheit nach Art. 5 Abs. 3 GG
- Versammlungsfreiheit (Art. 8 Abs. 2 GG)
- Freizügigkeit (Art. 11 Abs. 2 GG)
- Berufsfreiheit (Art. 12 Abs. 1 Satz 2 GG)
- Eigentumsfreiheit (Art. 14 Abs. 1 Satz 2 GG). (Papier 2020

Die Handhabe zu diesen Einschränkungen bietet das Infektionsschutzgesetz (§ 16, § 28 Abs. 1, § 32). Das 3. Bevölkerungsschutzgesetz vom 8.11.2020 zielt darauf, die Rechte des Bundestags zu stärken, die staatlichen Maßnahmen zu konkretisieren und Anhaltspunkte für die Verhältnismäßigkeit zu setzen.

© David Klemperer 2021

Für jeden staatlichen Eingriff gilt das Prinzip der **Verhältnismäßigkeit**. Daher muss der Staat abwägend prüfen, inwieweit die Gefahrenabwehr- und Vorsorgemaßnahmen angemessen im Verhältnis zur aktuellen Gefahrenlage sind. Da sowohl der Gefährdungsgrad der Bevölkerung als auch die Effektivität konkreter Maßnahmen nicht sicher zu beurteilen sind, ist den staatlichen Entscheidern ein Einschätzungs- und Beurteilungsspielraum zuzugestehen (Papier 2020). Eine wichtige Rolle spielt hier die wissenschaftliche Politikberatung, deren Aufgabe im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie darin besteht, den Politiker*innen die epidemiologische Lage und mögliche wissenschaftlich begründete Vorgehensweisen darzulegen. Die Regierungen des Bundes und der Länder stützen sich dabei u. a. auf staatliche Institutionen – in erster Linie das Robert Koch-Institut –, wissenschaftliche Institutionen wie die Leopoldina, medizinische Fachgesellschaften bzw. ihren Zusammenschluss (AWMF), Arbeitsgruppen von Wissenschaftler*innen wie die Gruppe um Matthias Schrappe und ausgewählte Wissenschaftler*innen.

Politische Entscheidungen können aber nicht allein wissenschaftlich begründet werden, sie erfordern vielmehr Bewertungen und Abwägungen einer Vielzahl von Aspekten, nicht zuletzt der Akzeptanz der Bevölkerung. Auch ist wissenschaftlich begründetes Wissen nicht wertfrei und selten eindeutig (s. a. Weingart 2021).

In jedem Fall müssen politische Entscheidungen in Deutschland auf einer Rechtsgrundlage beruhen, die auch im Einzelfall gerichtlich überprüfbar ist. Die Zahl der Gerichtsentscheidungen, in denen staatliche Maßnahmen oder behördliche Anordnungen aufgehoben wurden, weil ein Verwaltungsgericht die Verhältnismäßigkeit verneinte, ist lang. Davon können auch Initiativen berichten, deren Versammlung gegen die Corona-Politik von Bund und Ländern am 29.8.2020 in Berlin erst vom Berliner Polizeipräsidenten verboten und anschließend vom Verwaltungs- und Oberverwaltungsgericht unter Auflagen genehmigt wurde (Pressemitteilung OVG Berlin-Brandenburg 29.8.2020 https://tinyurl.com/2eaxpn9y).

Die im Zusammenhang mit der Corona-Krise erlassenen Rechtsakte (Gesetze, Rechtsverordnungen, Allgemeinverfügungen etc.) und Gerichtsentscheidungen sind zahlreich. Kritische Beiträge zu den Grundrechtseinschränkungen von juristischer Seite finden sich z. B. www.verfassungsblog.de (in Suchfunktion „Corona“ eingeben). Mehrere Beiträge auf dem Verfassungsblog beschäftigen sich beispielsweise mit der unzureichenden rechtlichen Basis der Grundrechtseingriffe, aber auch mit dem Missbrauch verfassungsrechtlicher Argumente im Querdenkermilieu.

Die Rolle des Parlaments ist ein anhaltendes Thema in der politischen und verfassungsrechtlichen Diskussion. Zur Stärkung der Rolle des Parlaments wurde ein „Parlamentarisches Begleitgremium Covid-19-Pandemie“ als Unterausschuss des Gesundheitsausschusses eingerichtet (Website Deutscher Bundestag https://tinyurl.com/4u5j3sc3).

Human Rights Watch hat in einem am 11.2.2021 veröffentlichten Bericht festgestellt, dass mindestens 83 Regierungen die COVID-19-Pandemie dazu benutzt haben, die Verletzung der Meinungs- und Versammlungsfreiheit zu rechtfertigen. Behörden hätten Kritiker angegriffen, inhaftiert, strafrechtlich verfolgt und in einigen Fällen getötet, friedliche Proteste aufgelöst, Medien geschlossen und vage

© David Klemperer 2021

Gesetze zur Kriminalisierung der Redefreiheit erlassen, welche vorgeblich die Gesundheit der Bevölkerung bedrohe. Zu den Opfern gehören Journalist*innen, Aktivisten, Mitarbeiter des Gesundheitswesens, politische Oppositionsgruppen und andere, die die Reaktionen der Regierung auf das Coronavirus kritisiert haben (Pressemitteilung Human Rights Watch 11.2.2021 https://tinyurl.com/1bet9f1w). Deutschland zählt Human Rights Watch nicht zu diesen Ländern.

Das Bundesverfassungsgericht berichtet, dass gegen das Vierte Bevölkerungsschutzgesetz vom 23.4.2021 („Bundesnotbremse“) bis zum 31.7.2021 281 Verfassungsbeschwerden, davon 200 verbunden mit einem Antrag auf den Erlass einer einstweiligen Anordnung sowie 20 isolierte Anträge auf Erlass einer einstweiligen Anordnung eingegangen sind. Die Verfassungsbeschwerden richten sich teils gegen sämtliche Regelungen und teils gegen einzelne Vorschriften des Gesetzes, wie Ausgangsbeschränkungen, Kontaktbeschränkungen, Beschränkung von Freizeiteinrichtungen, touristische Beherbergung, Schulschließungen und Testpflicht. Die große Masse der Anträge auf Erlass einer einstweiligen Anordnung („Eilanträge“) hat das Bundesverfassungsgericht unter dem Gesichtspunkt des Lebensschutzes bearbeitet und abgelehnt. Im Oktober und November will das Gericht über mehrere Beschwerden im Hauptsacheverfahren entscheiden (Pressemitteilung Bundesverfassungsgericht 20.8.2021 https://tinyurl.com/3fkevs83).

6.5 Verlauf der Epidemie in Deutschland

Den Verlauf der nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten COVID-19-Fälle zeigt Abbildung 6–2. Das RKI hat auf Grundlage der gemeldeten Fälle und weiterer epidemiologischer Parameter den Zeitraum von Januar 2020 bis 12.8.2021 analysiert und eine Unterteilung in 5 Phasen vorgeschlagen (Tolksdorf et al. 25.8.2021, Schilling et al., 10.8.2021 und 22.3.2021).

- Phase 0 Kalenderwoche 5 bis 9/2020 (27.1 bis 1.3.2020): Auftreten von insgesamt 167 mild verlaufenden Fällen bei Personen unter 60 Jahren
- Phase 1 (erste COVID-19-Welle) Kalenderwoche 10 bis 20/2020 (2.3. bis 17.5.2020) mit 175.013 Fällen in Deutschland und vermehrten Ausbrüchen in Krankenhäusern, Alten- und Pflegeheimen sowie einem zunehmenden Anteil an älteren und schwer erkrankten Personen
- Phase 2 (Sommerplateau 2020) Kalenderwoche 21 bis 39/2020 (18.5. bis 27.9.2020): „Sommerplateau“ mit 111.790 Fällen, eher milden Verläufen, auch unter den Älteren seltener schweren Verläufe als in Phase 1, vielen reiseassoziierten COVID-19-Fälle im Alter von 15–59 Jahren, einzelnen größere, überregionalen Ausbrüchen in Betrieben
- Phase 3 (zweite COVID-19-Welle) Kalenderwoche 40/2020 bis 8/2021 (28.9.2020 bis 28.2.2021) mit Höhepunkt zum Jahresende 2020 mit 2.158.013 übermittelten COVID-19-Fällen und insgesamt deutlich mehr schweren Fällen in allen Altersgruppen mit Vordingen der Alphavariante.
- Phase 4 (dritte COVID-19-Welle) Kalenderwoche 9 bis 23/2021 (1.3. bis 13.6.2021)
- Phase 5 (Sommerplateau 2021) beginnend Kalenderwoche 24 (14.6.2021) und noch nicht festgelegtem Ende.

© David Klemperer 2021

In Phase 1 rief am 12.3.2021 die Bundeskanzlerin dazu auf, auf Sozialkontakte zu verzichten, wo immer es möglich sei (bundesregierung.de 12.3.2020 https://tinyurl.com/2ar4mfxe). Am 16.3.2020 beschlossen die Bundesregierung und die Länderchef:innen, Schulen, Kitas und Teile des Einzelhandels zu schließen (bundesregierung.de 16.3.2020 https://tinyurl.com/3pz3hjmk). Am 22.3.2020 traten weitergehende Beschränkungen innerhalb der eigenen Wohnung und im Freien inkraft (bundesregierung.de 22.3.2021 https://tinyurl.com/63v45wde). Phase 1 endet in Woche 20/2020 mit der Öffnung der Gastronomie.

Nach der ersten Welle hatten etwa 2 % der Bevölkerung eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht, Personen mit niedrigem Bildungsniveau hatten ein doppelt so hohes Infektionsrisiko, lauten die im Juni 2021 veröffentlichten ersten Ergebnisse der RKI-SOEP-Studie (DIW SOEP und RKI 9.6.2021). Wegen der steigenden Inzidenzen und der drohenden Überlastung der Krankenhäuser beschlossen Ministerpräsidenten der Länder und Bundeskanzlerin am 18.11.2021 erneut Maßnahmen zur Kontaktreduktion, darunter eine Testpflicht für Mitarbeiter, Bewohner und Besucher von Betreuungseinrichtungen und eine 3G-Regelung am Arbeitsplatz. Weiterhin fordern sie den Bund auf, die Impfpflicht einrichtungsbezogen für alle Mitarbeiter:innen in Krankenhäusern und Einrichtungen der Eingliederungshilfe sowie in Alten- und Pflegeheimen und bei mobilen Pflegediensten bei Kontakt zu vulnerablen Personen zu ermöglichen.

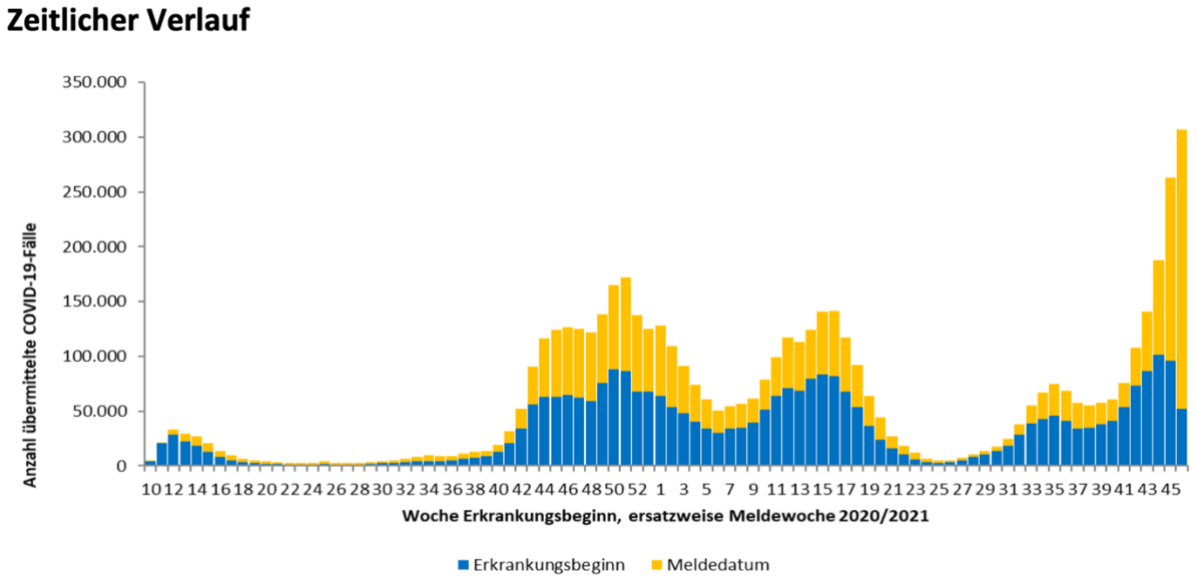


Abbildung 6–2: Zeitlicher Verlauf. Anzahl der an das RKI übermittelten COVID-19-Fälle seit Kalenderwoche 10, 2020 (2.3.2020). Quelle: RKI. Wöchentlicher COVID-19-Lagebericht vom 25.11.2021, S. 5. Stand der Daten: 24.11.2021, 0:00 Uhr

© David Klemperer 2021

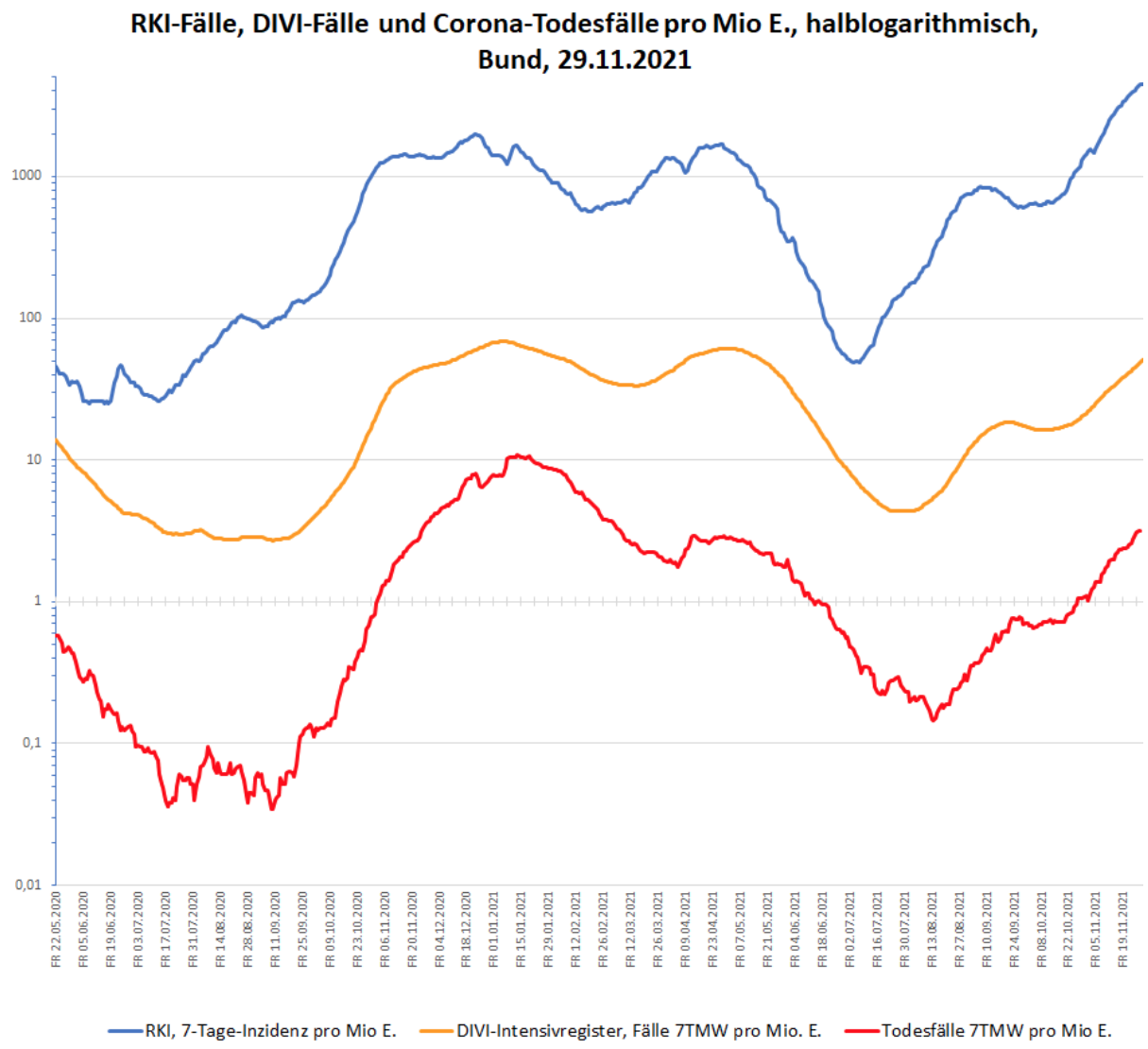


Abbildung 6–3: Covid-19 Deutschland 24.5.2020 bis 29.11.2021: 7-Tage-Inzidenz (blau), 7-Tage-Mittelwert der intensivmedizinischen (DIVI-)Fälle (orange) und der Todesfälle (rot) – jeweils pro Mio. Einwohner. Darstellung halblogarithmisch.
Darstellung und Copyright: Prof. Dr. med. Bernt-Peter Robra, M.P.H

stellt dar

- die 7-Tagesinzidenz des RKI (dunkelblau)
- die Anzahl intensivmedizinisch behandelter COVID-19-Fälle in etwa 1300 Akut-Krankenhäusern in Deutschland (DIVI-Fälle, orange) als Mittelwert über 7 Tage.
  (Quelle: DIVI-Intensivregister https://tinyurl.com/y2tk6nzm)
- Todesfälle pro 1 Mio. Einwohner als gleitender Mittelwert über jeweils 7 Tage (rot)
  (Quelle: Täglicher Lagebericht des RKI https://tinyurl.com/v3wrm38)

© David Klemperer 2021

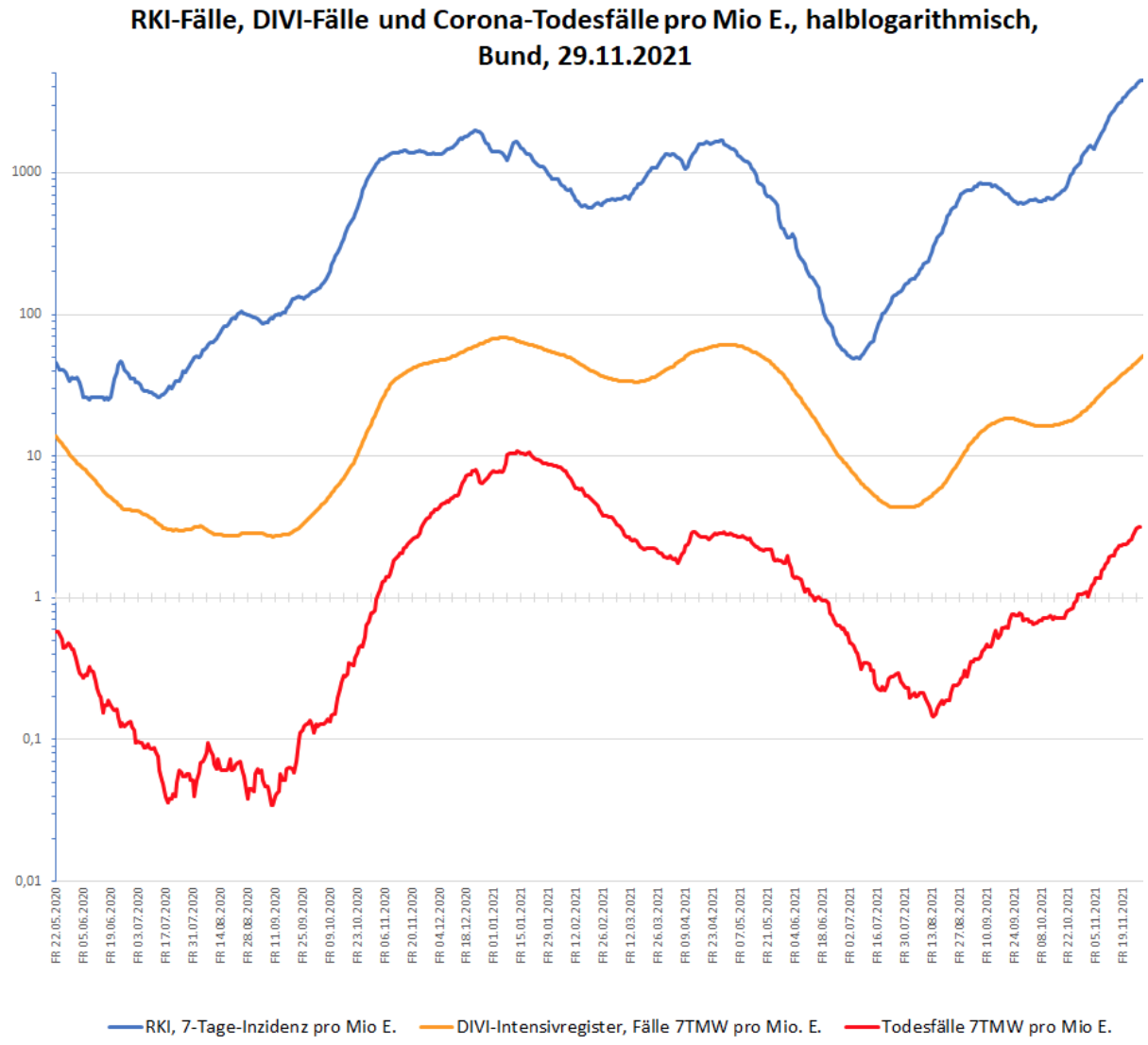


Abbildung 6–3: Covid-19 Deutschland 24.5.2020 bis 29.11.2021: 7-Tage-Inzidenz (blau), 7-Tage-Mittelwert der intensivmedizinischen (DIVI-)Fälle (orange) und der Todesfälle (rot) – jeweils pro Mio. Einwohner. Darstellung halblogarithmisch.
Darstellung und Copyright: Prof. Dr. med. Bernt-Peter Robra, M.P.H

.

© David Klemperer 2021

6.6 Auswirkungen auf die gesundheitliche Versorgung

6.6.1 Stationäre und ambulante Versorgung

Mit Ausrufen der Pandemie durch die WHO am 13.3.2020 bereitete sich das Gesundheitswesen auf eine kritische Versorgungslage vor. Persönliche Schutzausrüstungen (Schutzkittel, chirurgische Masken) erwiesen sich überall als knapp, das BMG bestellte zusätzliche Beatmungsgeräte, mehrere Regionen bereiteten zusätzliche Hilfskrankenhäuser vor. Im Zusammenhang mit den Lockdown-Maßnahmen und insbesondere nach der Aufforderung des Bundesgesundheitsministeriums, planbare Leistungen im Krankenhaus zu verschieben, sanken die Fallzahlen in den Krankenhäusern um rund 30 Prozent gegenüber dem Vorjahr (Abbildung 6–4: Anzahl der stationären Behandlungsfälle nach Kalenderwoche der Aufnahme im Vergleich der Jahre 2019 und 2020. Quelle: Augurzky et al. S. 11. Daten: InEK
© RWI 2021 Abdruck mit freundlicher Genehmigung

). Über das ganze Jahr 2020 betrug der Fallzahl-Rückgang in den allgemeinen Krankenhäusern 13 Prozent, in der Psychiatrie 11 % (Augurzky et al. 2021, S. 7 f.).

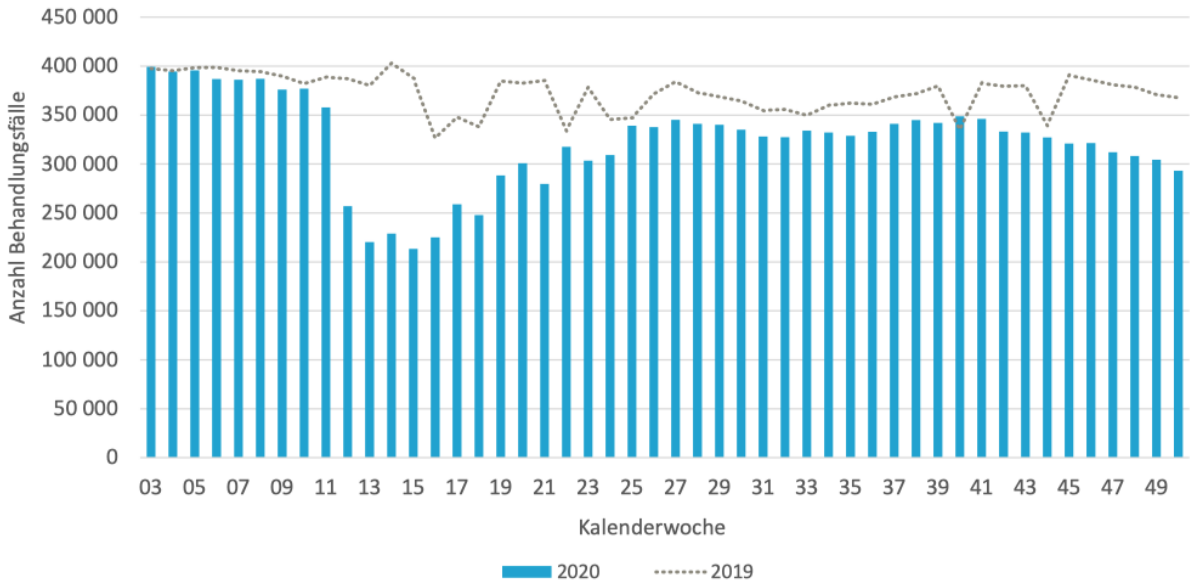


Abbildung 6–4: Anzahl der stationären Behandlungsfälle nach Kalenderwoche der Aufnahme im Vergleich der Jahre 2019 und 2020. Quelle: Augurzky et al. S. 11. Daten: InEK
© RWI 2021 Abdruck mit freundlicher Genehmigung

Das Statistische Bundesamt meldet für 2020 16,4 Mio. Patient:innen in deutschen Krankenhäusern – fast 2,5 Mio. bzw. 13 % weniger als 2019. Die Zahl der Operationen betrug 2020 6,4 Mio., dies waren 690.000 weniger als im Vorjahr. 176.100 Patient:innen wurden wegen COVID-19 stationär behandelt, ein Drittel war über 80 Jahre, ein weiteres Drittel 60 bis 80 Jahre alt (Abbildung 6–5). Die stärksten Fallzahlrückgänge verzeichneten die Rheumatologie (-21,5 %), die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

© David Klemperer 2021

(- 1,2 %) und die Pädiatrie (-20,5 %)(Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 22.9.2021 https://tinyurl.com/dj4rdnyc).

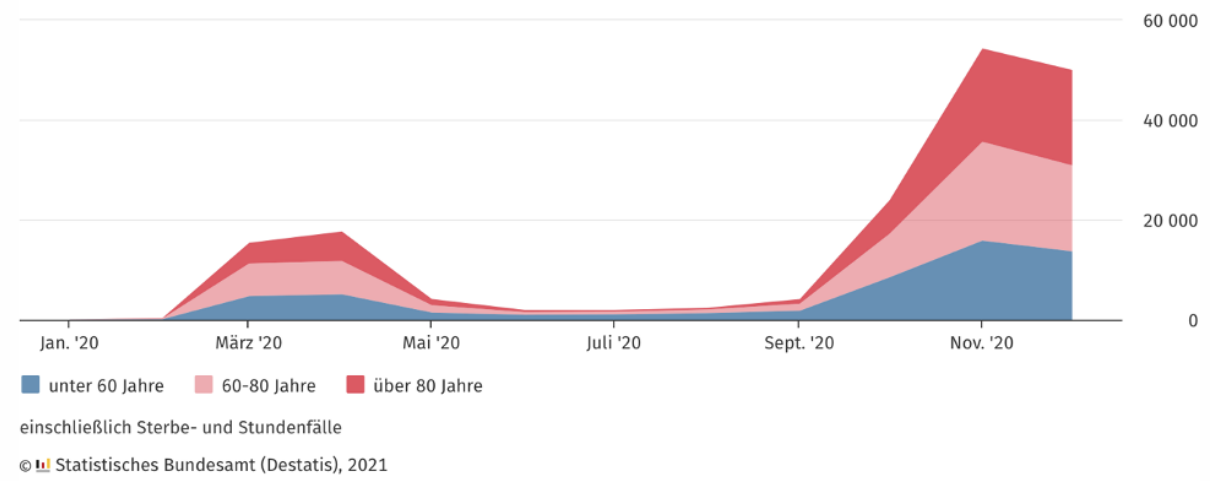


Abbildung 6–5: Patient:innen mit nachgewiesener COVID-19-Infektion in Krankenhäuser 2020. Quelle: Statistisches Bundesamt 22.9.2021

Die Pandemie wirkte sich in Abhängigkeit von den kontaktbeschränkenden Maßnahmen auf alle Leistungsbereiche der vertragsärztlichen Versorgung aus. Im Vergleich zu 2019 waren die Fallzahlen im Jahr 2020 insgesamt deutlich niedriger (Abbildung 6–6).

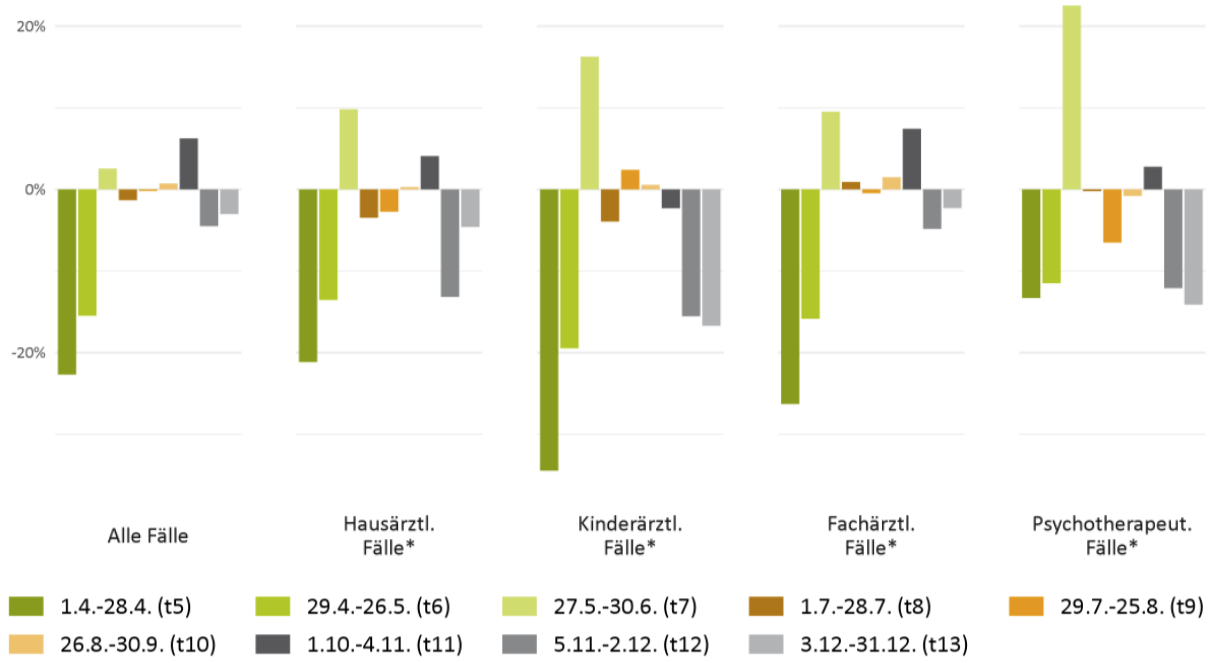


Abbildung 6–6: Relative Veränderung der Anzahl an Behandlungsfällen nach Versorgungsbereich. Die Zeiträume berücksichtigen zur besseren Vergleichbarkeit bewegliche Feiertage und Ferientermine. Quelle: Mangiapane et al. 16.4.2021, S. 24

© David Klemperer 2021

Auch im 1. Quartal 2021 liegen die Fallzahlen noch unter denen von 2019, steigen aber im Juni 2021 stark an, so dass für das 1.Halbjahr 2021 fast das Niveau von 2019 erreicht wird (Mangiapane 20.10.2021, S. 11). Die Anzahl der Videosprechstunden lag bis Ende 2019 monatlich im dreistelligen Bereich, ein steiler Anstieg war im März 2020 zu verzeichnen (Abbildung 6–7). Auch die Zahl der Telefonberatungen stieg mit Beginn der kontaktbeschränkenden Maßnahmen deutlich an (Mangiapane 20.10.2021, S. 18 f.)

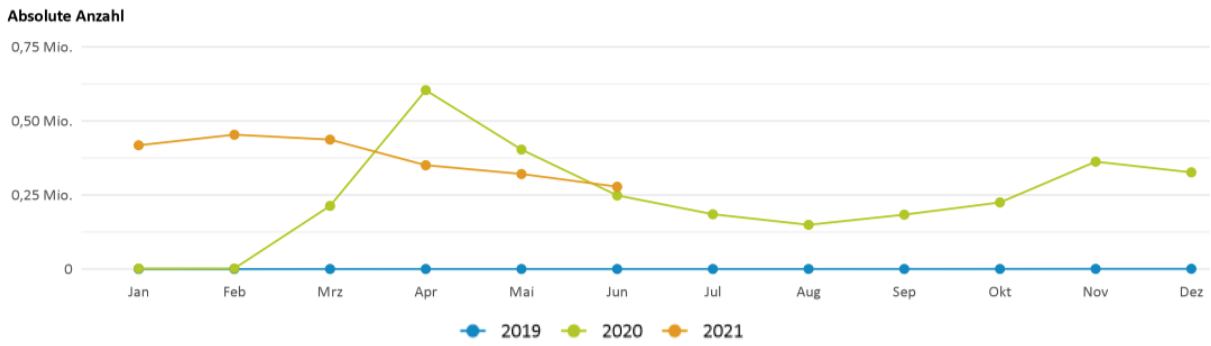


Abbildung 6–7: Anzahl der abgerechneten Videosprechstunden 2019 bis Juni 2021.
Quelle: Mangiapane 20.10.2021, S. 68

Krankenhäusern und Vertragsärzten ersetzten die Krankenkassen aufgrund politischer Entscheidungen weitgehend den durch niedrigere Inanspruchnahme entstandenen Erlösausfall.

Über die gesundheitlichen Folgen von geringerer Inanspruchnahme und Aufschieben medizinischer Leistungen ist erst wenig bekannt. Leistungen mit medizinisch dringlicher Indikation wurden offensichtlich in geringerem Ausmaß verschoben als elektive Leistungen.

Eine Untersuchung mit Daten der AOK zeigte für die Appendektomie (Blinddarmentfernung) eine insgesamt deutlich niedrigere Häufigkeit im ersten Lockdown 2020 im Vergleich zu den Jahren 2019 und 2018. Der Rückgang bezog sich allein auf die leichteren Formen, die Operationen bei schweren Formen blieben konstant (Maneck et al.6.12.2020).

Einladungen zum mammographischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramm wurden vorübergehend ausgesetzt. Die Inanspruchnahme von Darmspiegelungen zur Früherkennung von Darmkrebs ging zurück.

Im deutschen Gesundheitssystem bestehen neben der bedarfsgerechten Versorgung auch Über- und Unterversorgung mit medizinischen Leistungen (DEGAM 2019). So besteht auf der einen Seite die Frage, welche Schäden durch das Aufschieben oder die Nicht-Durchführen bedarfsgerechter medizinischer Interventionen entstanden sind; auf der anderen Seite ist zu untersuchen, welche Schäden durch Nichterbringung überflüssiger – und damit schädlicher – Interventionen vermieden wurden.

© David Klemperer 2021

6.6.2 Rehabilitation

Im Hinblick auf mittel- und längerfristige Covid-19-Folgen, wie z. B. das Post-COVID-Syndrom (s. S. 40) gewinnen Rehabilitationsmaßnahmen an Bedeutung. Schwere Verläufe führen häufig zu Schäden und Funktionseinschränkungen an Organen, wie Lunge, Herz, Gefäße, Gehirn und peripheren Nerven, Leber, Niere und Muskulatur. Auch psychische Folgen wie Depressivität und Angst können auftreten.

Die AWMF veröffentlichte am 1.11.2020 eine von 14 Fachgesellschaften entwickelte Leitlinie zur (Früh-)Rehabilitation bei COVID-19, die u.a. Empfehlungen zur Rehabilitation von Patienten enthält, bei denen pulmonale, kardiale oder neurologische Probleme im Vordergrund stehen (AWMF 1.11.2020).

6.7 Erfolgreiche Strategien in Asien und Ozeanien

Im Frühjahr 2021 ist es zu einem unerwarteten Anstieg der Fallzahlen in Ländern Asiens und Ozeaniens gekommen, die bis dahin sehr erfolgreich gegen die Pandemie vorgegangen waren. Zu diesen Ländern zählen Taiwan, Vietnam und Südkorea, Australien und Neuseeland. Nach ersten Analysen dürfte dieser Anstieg mit dem Nachlassen der Schutzmaßnahmen, der Verbreitung der stärker ansteckenden indischen Variante Delta (s. S. 15) und niedrigen Impfraten zusammenhängen.

Im Herbst 2020 wiesen diese Länder sehr niedrige Inzidenzen und Mortalitätsraten auf, während sich viele Länder mit hohen Inzidenzen, hoher Auslastung von Intensivstationen und hohen Sterberaten auseinandersetzten mussten (Tabelle 6–1).

Tabelle 6–1: COVID-19-Neuinfektionen und Todesfälle in ausgewählten Ländern im Oktober 2020

	Einwohner	Neuinfektionen Oktober 2020	Neuinfektionen pro 100.000 E Oktober 2020	Todesfälle Oktober 2020	Todesfälle pro 1.000.000 E Oktober 2020
Vereinigtes Königreich	65.800.000	683.684	1039	10.284	156
USA	336.000.000	3.687.419	1097	32.361	96
Deutschland	83.190.000	524.116	654	4101	51
Schweden	10.200.000	99.326	974	476	47
Taiwan	23.600.000	63	0	0	0
Vietnam	98.700.000	158	0	50	1
Südkorea	51.800.000	5035	10	0	0
Australien	25.500.000	345	1	2	0,1
Neuseeland	4.900.000	105	2	0	0

© David Klemperer 2021

Quelle John Hopkins Coronavirus Resource Center https://coronavirus.jhu.edu
Quelle für Einwohnerzahl: CIA The World Factbook https://tinyurl.com/jwhzzjj für Deutschland 30.9.2020: Statistisches Bundesamt

Die Ursachen für die günstige Situation im Herbst 2020 sind noch nicht umfassend erklärt, jedoch sind einige Merkmale erkennbar, die zumindest jeweils für die meisten der erfolgreichen Länder zutreffen (Pollack et al. 30.6.2020, Booß-Bavnbek und Krickeberg 24.11.2020):

- starke Regierung und öffentliche Verwaltung (Exekutive)
- gut entwickeltes Public-Health-System mit entsprechender Infrastruktur
- Erfahrungen mit
  - SARS-Pandemie 2002 bis 2003
  - Vogelgrippe (Influenzavirus A/H5N1) 2004 bis 2010
  - Schweinegrippe-Pandemie (Influenzavirus A/H1N1) 2009 bis 2010
  - MERS-Infektion seit 2012
- umgehende Reaktion bei ersten Fällen
- frühe Schließung der Grenzen
- Konsequente Strategie von Testen, Kontaktnachverfolgung und Quarantäne („testing, tracing, isolation“), teils bis zu Kontaktpersonen III. Grades
- strikte Quarantäne, teils in staatlichen Einrichtungen oder umgewidmeten Hotels, teils Kontrolle des Aufenthaltsortes über Handy-App oder direkte Handy-Ortung
- strikte Handhabung der Quarantänevorschriften für Einreisende aus dem Ausland
- Schließung von Binnengrenzen
- südliche Lage mit entsprechender Sonneneinstrahlung

Hervorzuheben ist, dass eine Beherrschung der Pandemie nicht allein in einem diktatorischen Staat wie China möglich war, in dem naturgemäß eine starke Exekutive besteht mit Möglichkeiten auch drakonischer Eingriffe und Überwachungsmöglichkeiten, die mit demokratischen Grundsätzen nicht vereinbar sind. Erfolgreiche Strategien sind ebenso in demokratisch verfassten Ländern entwickelt und umgesetzt worden.

© David Klemperer 2021

7 Wissenschaftlich begründetes Wissen und Kontroversen zur SARS-CoV-2-Pandemie

Für die Beantwortung von Forschungsfragen sollte eine evidenzbasierte Vorgehensweise genutzt werden.

7.1 Evidenzbasierte Medizin

Die Evidenzbasierte Medizin (EBM) gründet auf eine lange Tradition kritischen Denkens. In den 1980er-Jahren kritisierte eine Arbeitsgruppe der McMaster University in Hamilton (Kanada), dass die meisten Ärzt:innen ihr Handeln auf überholtes Wissen, ungeprüfte Therapien und falsche Theorien gründeten. Die Arbeitsgruppe machte es sich zur Aufgabe, den Ärzt:innen eine Haltung und Fertigkeiten zu vermitteln, die zur Aneignung und Anwendung von Studienwissen zum Nutzen der Patienten erforderlich sind. Daraus entwickelte sich ein Konzept, das die Entscheidungsfindung für individuelle Patient:innen auf eine wissenschaftliche Grundlage stellte. Gordon Guyatt prägte dafür im Jahr 1990 den Begriff „Evidence-based Medicine“ (Klemperer 2020, S. 103).

Evidenzbasierung für COVID-19-Medikamente und COVID-19-Impfstoffe erfordert randomisierte kontrollierte Studien (RCT, s. S. 175) oder systematische Übersichtsarbeiten (s. S. 176). Der Vergleich einer Interventionsgruppe (erhält das Medikament oder den Impfstoff) mit einer Kontrollgruppe (erhält Placebo) ist am besten geeignet, die Wirksamkeit zu untersuchen.

7.2 Evidenzbasierte Public Health

Evidenzbasierung in Public Health bedeutet, dass Public Health-relevante Entscheidungen durch die bewusste Integration der jeweils besten verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse, der Expertise relevanter Fachleute und Stakeholder und der Werte und Präferenzen der betroffenen Bevölkerung getroffen werden; zu den Grundprinzipien des evidenzbasierten Vorgehens zählen Systematik, Partizipation und Integration, Transparenz sowie ein reflektierter Umgang mit Interessenkonflikten (von Philipsborn und Rehfuess 2021, S. 303). Analog zur EBM determiniert somit auch in der EBPH die Evidenz nicht die Entscheidung.

Nicht-pharmakologische Interventionen (NPIs) sind Public Health-Interventionen, sie zielen auf die gesamte Bevölkerung oder auf Bevölkerungsgruppen. In evidenzbasierter Public Health (Evidence-based Public Health, EBPH) erfolgt die Untersuchung der Wirksamkeit nicht nur in RCTs, sondern auch in kontrollierten Vorher-Nachher-Studien, in unterbrochenen Zeitreihenstudien und in Modellierungsstudien. Die Ergebnisse bewegen sich hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Absicherung innerhalb eines Spektrums, das von „deutlich und nachvollziehbar beschrieben“ über „Wirkung plausibel anzunehmen“ bis hin zu „kausale Wirkung nachgewiesen“ reicht (de Bock und Rehfuess 2021, Abbildung 7–1).

© David Klemperer 2021

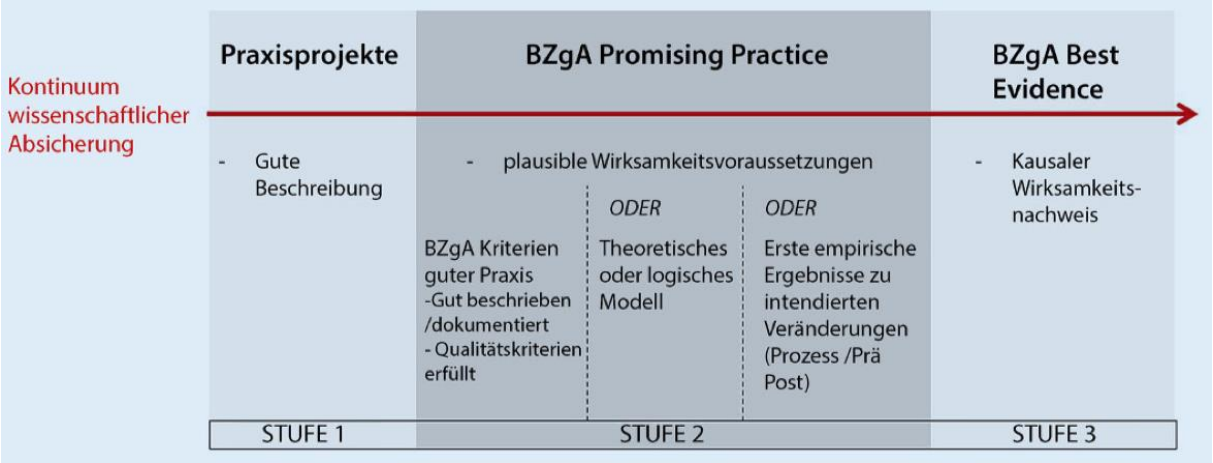


Abbildung 7–1: Einordnung von Maßnahmen der Prävention und Gesundheitsförderung (Public Health-Interventionen) in das Spektrum wissenschaftlicher Absicherung. Quelle: de Bock und Rehfuess 2021

Die Entwicklung und Implementation von NPIs erfordert darüber hinaus die Expertise zahlreicher Disziplinen, zu denen neben Medizin, Virologie und Pharmakologie auch Soziologie, Psychologie, Ökonomie und Rechts- und Politikwissenschaft zählen. Das Methodenspektrum ist breit und umfasst auch qualitative Studiendesigns und Mixed-Methods-Ansätze.

Ein wesentliches Element einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung ist die kritische Bewertung von Studien. Eine Arbeitsgruppe um Muir Gray (https://en.wikipedia.org/wiki/Muir_Gray) hat englischsprachige Checklisten zur kritischen Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien, systematischen Übersichtsarbeiten, qualitativen Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien entwickelt (Website Critical Appraisal Skills Programme https://casp-uk.net/casp-tools-checklists).

7.3 Ausgewählte Studienformen

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat eine große Zahl von Fragen aufgeworfen (Tabelle 7–1).

Tabelle 7–1: Kleine Auswahl von Fragen, für die dieses Buch wissenschaftlichen Antworten sucht

Ist das SARS-CoV-2-Virus gefährlicher als das Influenzavirus?
Ist die Deltavariante gefährlicher als die Alpha-Variante?
Wie verlässlich sind PCR-Tests und Antigen-Schnelltests?
Wie unterscheiden sich die Infektions- und Erkrankungsrisiken von Kindern und Erwachsenen?
Was ist das Post-COVID-Syndrom und wie häufig kommt es vor?
Wie wirksam sind Medikamente bei COVID-19?
Wie nützlich und schädlich sind die COVID-19-Impfstoffe?

© David Klemperer 2021

Sind die von Impfstoffherstellern initiierten und finanzierten Studien vertrauenswürdig?
Wie wirksam sind die nicht-pharmakologischen Infektionsschutz–Interventionen?

Wissenschaftlich begründete Aussagen zu diesen und weiteren Fragen erfordern wissenschaftliche Studien mit einer klaren Forschungsfrage, angemessenerem Untersuchungsdesign, wissenschaftlichen Datenerhebungsmethoden, und – wenn es um Personen geht – einer passenden Untersuchungspopulation (Döring und Bortz, 2016. S. 5).

Studienformen

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie werden vor allem folgende Studienformen genutzt:

Interventionsstudien (auch: experimentelle Studien) sind dadurch gekennzeichnet, dass Probanden idealerweise aktiv einer Interventionsgruppe (erhält die Intervention, z.B. COVID-19-Impfung) oder einer Kontrollgruppe (erhält die Intervention nicht, sondern z. B. Placebo) zugeteilt werden (z. B. Zulassungsstudie BioNTech/Pfizer-Impfstoff, s. S. 102). Erfolgt zur besseren Vergleichbarkeit die Zuteilung mit einem Zufallsverfahren, handelt es sich um eine **randomisierte kontrollierte Studie** (RCT; engl. random = Zufall). Um RCTs handelt es sich beispielsweise bei den Zulassungsstudien für Impfstoffe (Abschnitt 3.3, S. 94) und COVID-19-Arzneimittel (Abschnitt 3.8, S. 131).

Beobachtungsstudien untersuchen Zusammenhänge von bestimmten Merkmalen der Probanden (z. B. Alter) und Outcomes (z. B. COVID-19-Krankheitsverlauf). Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien zählen zu den Beobachtungsstudien. Ein Beispiel für eine Kohortenstudie ist die Studie von Lowe et al. (2021) über den Zusammenhang von Rauchen (Exposition) und schweren Verläufen von COVID-19 (Outcome; s. S. 35).

Fragebogen- und Interviewstudien zur SARS-CoV-2-Pandemie erfassen z. B. die Befolgung von präventiven Verhaltensweisen (SOEP-CoV-Studie, s. S. 62), Angst und Besorgnis (COSMO-Studie s. S. 191) und zum Impfverhalten (COVIMO-Studie, s. S. 192).

Modellierungsstudien machen Aussagen z. B. über den künftigen Verlauf des Infektionsgeschehens aufgrund von definierten Annahmen. In die so entstehenden Szenarien können z. B. Annahmen über den günstigsten und ungünstigsten Verlauf eingehen. Die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse von Modellierungsstudien hängt von der Validität der eingehenden Daten und der Problemangemessenheit des Modells ab. Ein Beispiel ist die Studie von Brauner et al. (2021) zur Effektivität unterschiedlicher Lockdown-Maßnahmen (s. S. 61). Viel Beachtung haben einige der auf Modellierungen beruhenden COVID-19-Berichte des Imperial College COVID-19 response team gefunden (Website COVID-19 reports https://tinyurl.com/m5ybuydz).

Laborexperimente werden beispielsweise zur Frage der Dauer der Immunität nach Infektion oder Impfung durchgeführt, wenn die Fähigkeit der Antikörper von Probanden im Reagenzglas geprüft wird, Viren unschädlich zu machen („In-vitro-Neutralisierungsstudien“). Um ein Laborexperiment handelt es

© David Klemperer 2021

sich auch bei der Studie zur Tröpfchendurchlässigkeit unterschiedlicher Typen von Mund-Nase-Schutz (Fischer et al. 2020; s. S. 57).

Systematische Übersichtsarbeiten berichten zusammenfassend über mehrere Originalstudien zu einer Fragestellung, es handelt sich sozusagen um eine „Studie über Studien". Recherche, Auswahl und Bewertung der Studien sollen transparent und nachvollziehbar sein, um die Verlässlichkeit bzw. Validität des zusammenfassenden Ergebnisses zu gewährleisten. Sind die Einzelstudien bezüglich der Probandenmerkmale und der Erhebung und Auswertung der Daten ähnlich, können die Ergebnisse zusammengefasst („gepoolt") und mit statistischen Methoden gemeinsam analysiert („**Meta-Analyse**") werden. Durch die Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Studien zur gleichen Frage sollen Aussagekraft und Ergebnissicherheit erhöht werden. Von der Cochrane Collaboration (s. S. 191) herausgegebene systematische Übersichtsarbeiten werden als Cochrane Reviews bezeichnet und gelten wegen ihrer strengen Methodik als besonders vertrauenswürdig. Ein Beispiel ist die Cochrane Review von Jefferson et al. (2020; s. S. 54) über 67 randomisierte kontrollierte Studien zu Frage der Effektivität des Mund-Nase-Schutzes.

Forschungsfragen

Ausgangspunkt jeder Studie ist ein Problem oder eine Frage. Unterschieden wird zwischen PICO- und PECO-Fragen.

P Problem

I Intervention / **E** Exposition, Merkmal

C Vergleich, Kontrolle, Comparison

O Outcome, Endpunkt, Ergebnis

PICO fragt nach dem Zusammenhang zwischen einer Intervention (z.B. Impfung) mit einem Outcome (z. B. Schutz vor Infektion), also dem Vergleich der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.

PECO fragt nach dem Zusammenhang eines oder mehrerer Merkmale mit einem Outcome.

Beispiele für Forschungsfragen nach dem PICO-Schema

COVID-19-Impfstoff (BioNTech/Pfizer)

P Gesunde ohne vorherige SARS-CoV-2-Infektion
I Impfstoff 18.198 Proband:innen
C Placebo 18.325 Proband:innen
O COVID-19-Fälle (Impfgruppe 8, Placebogruppe 162)

„Mindert die Impfung die Zahl der COVID-19-Fälle im Vergleich zu Placebo?"

COVID-19-Medikament)

P an COVID-19 schwer erkrankte Patient*innen

© David Klemperer 2021

I Arzneimittel

C kein Arzneimittel/Placebo

O Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen.

„Senkt bei schwer erkrankten COVID-19-Patient:innen ein bestimmtes Arzneimittel die Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen im Vergleich zu Placebo?“

Wiedereröffnung einer Sportstätte

In Norwegen wurde die Folgen der Wiedereröffnung von Sportstätten auf das Infektionsgeschehen folgendermaßen untersucht (Helsingen et al. 2020):

P Wiedereröffnung von Sportstätten, 3764 Personen wurden randomisiert

I 1896 Personen, die Sportstätten wieder besuchen dürfen

C 1868 Personen, die Sportstätten noch nicht wieder besuchen dürfen

O SARS-CoV-2-Inzidenz (Interventionsgruppe 0 / Kontrollgruppe 1).

„Ist unter Besuchern von wiedereröffneten Sportstätten die Sars-Cov-2-Inzidenz höher als unter Nichtbesuchern?“

Von den insgesamt 3016 PCR-Tests, die 2 Wochen nach Studienbeginn durchgeführt wurden, war einer positiv – der Teilnehmer kam aus der Vergleichsgruppe und hatte sich die Infektion am Arbeitsplatz zugezogen. Diese Studie ergab also keinen Anhalt dafür, dass sich die Infektion über den Besuch von Sportstätten (in denen natürlich Schutzmaßnahmen vorgeschrieben waren) weiterverbreitet.

Beispiele für Forschungsfragen nach dem PECO-Schema

P Sozioökonomischer Status (SES) und Sterblichkeit an COVID-19 von beatmeten Patient:innen

E niedriger SES

C hoher SES

O Sterblichkeit (im unteren Fünftel um fast 80 % höher als im oberen Fünftel)

„Steht der sozioökonomische Status im Zusammenhang mit der Sterblichkeit von beatmeten Patient:innen?“ Diese Frage wurde von Lone et al. (2020) bearbeitet.

Zum Begriff Endpunkt

Endpunkt bezeichnet das Ergebnis einer Studie, an dem die Wirksamkeit bzw. der Erfolg der untersuchten medizinischen oder nicht-pharmakologischen Intervention (NPI) beurteilt wird. Die Begriff Outcome, Ergebnisvariable und abhängige Variable sind gleichbedeutend. Patientenrelevante Endpunkte beziehen sich auf die Lebensdauer, die Lebensqualität und ggf. die Belastung durch die Intervention. Patientenrelevante Endpunkte bei Impfungen sind Ansteckung, Hospitalisierung, schwere Krankheitsverläufe und Tod. Der genaue Blick auf die verschiedenen Endpunkte ist wichtig, weil z. B. bei den COVID-19-Impfstoffen die Wirksamkeit auf die Ansteckungsfähigkeit innerhalb von Monaten deutlich nachlässt, jedoch die sehr gute

© David Klemperer 2021

Wirksamkeit auf die bedeutsameren Endpunkte Hospitalisierung, schwere Krankheitsverläufe und Tod weitgehend erhalten bleibt. Bei NPIs beziehen sich die relevanten Endpunkte letztlich auf die Vermeidung von Krankheit und Tod. Dies soll über die Eindämmung der Erregerausbreitung erfolgen, die sich z.B. als 7-Tage-Inzidenz oder R-Wert messen lässt.

Studienqualität

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat zu außerordentlich hohen Forschungsaktivitäten im Zusammenhang mit hohen Investitionen in die Forschungsförderung und zu einer hohen Zahl von wissenschaftlichen Publikationen geführt. Die zu PubMed gehörige Datenbank LitCovid verzeichnet seit dem 30.12.2019 bis zum 7.8.2021 158.576 Veröffentlichungen, was durchschnittlich etwa 276 Studien pro Tag entspricht.

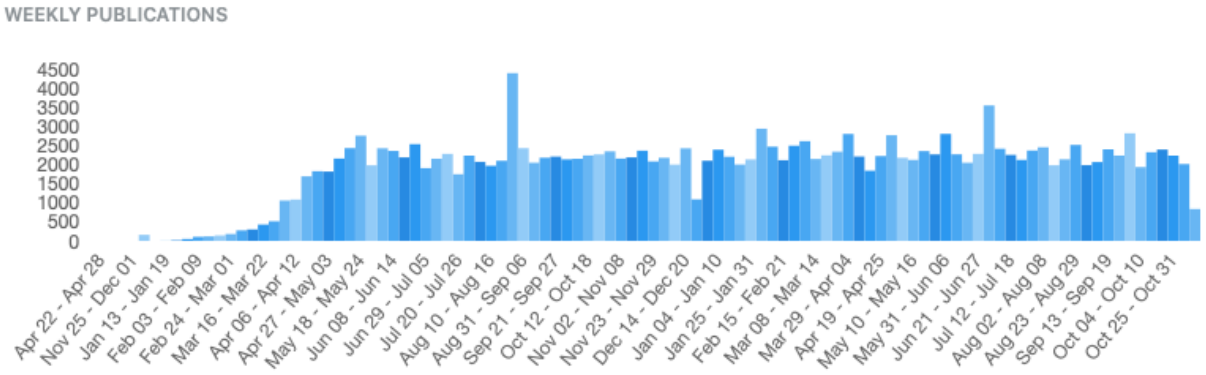


Abbildung 7–2: Wöchentliche Anzahl von Veröffentlichungen in der LitCovid-Datenbank, 30.12.2020 bis 31.10.2021 https://tinyurl.com/sytmvw2y

Die Vertrauenswürdigkeit von Studienergebnissen kann nicht vorausgesetzt werden, vielmehr ist sie mit geeigneten Methoden zu überprüfen. Dabei stehen 2 Fragen im Vordergrund:

- Kann man den Ergebnissen vertrauen? Entsprechen Planung, Durchführung, Auswertung und Berichterstattung den wissenschaftlichen Standards? Dies wird als **interne Validität** bezeichnet.
- Sind die Ergebnisse verallgemeinerbar? Dies hängt u.a. von der Fragestellung, den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Setting ab. Dies wird als **externe Validität** bezeichnet.

Zur Beurteilung der Studienqualität stehen eine Reihe von Prüfinstrumente zur Verfügung, wie z. B. GRADE (Sicherheit der Evidenz und Stärke der Empfehlungen in systematischen Übersichtsarbeiten), CONSORT und SIGN (Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse und Berichtsqualität randomisierter kontrollierter Studien), AMSTAR und PRISMA 2020 (Methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten), AGREE II (Entwicklungsprozess und Berichtsqualität von Leitlinien).

Vertiefung

- CEBM – Centre for Evidence-Based Medicine. Resources: Finding the evidence / Critical Appraisal tools / Study designs https://www.cebm.ox.ac.uk/resources

© David Klemperer 2021

– Cochrane Collaboration. Evidence Essentials (Videos). Modul 1: Evidenzbasierte Medizin, Modul 2: randomisierte kontrollierte Studien, Modul 3 Einführung in systematische Reviews, Modul 4: Systematische Reviews verstehen und nutzen. https://training.cochrane.org/de/essentials
– Klemperer D. Evidenzbasierte berufliche Praxis, Kapitel 3 in Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften, 4. Auflage 2020, S. 99-136

7.4 Leitideen von Wissenschaftlichkeit und Querdenkertum

Zu den Leitideen von Wissenschaftlichkeit zählt, dass alle wissenschaftlichen Erkenntnisse vorläufig und unvollständig sind und durch neue Erkenntnisse korrigiert oder modifiziert werden können. Die Vertrauenswürdigkeit von wissenschaftlichen Aussagen und den daraus abgeleiteten Empfehlungen hängt von der Studienqualität und der Vertrauenswürdigkeit der Studienergebnisse ab, auf denen sie beruht. Eine Arbeitsgruppe des Weltklimarats hat ein mehrschrittiges Konzept entwickelt, den Grad der (Un-)Sicherheit einer Aussage festzulegen und zu kommunizieren. Dafür recherchiert eine Arbeitsgruppe die Evidenz zu einer Frage, beurteilt die Qualität und Übereinstimmung (Konsistenz) der Evidenz und legt den Grad der Vertrauenswürdigkeit fest (von „sehr hoch“ bis „sehr niedrig“) und erteilt auf dieser Grundlage einen Grad der (Un-)Sicherheit (Tabelle 7–1).

Tabelle 7–2: (Un-)Sicherheit des Urteils von Expert:innen (Mach et al. 2017)

virtually certain	praktisch sicher	99-100 %
extremely likely	extrem wahrscheinlich	95-100 %
very likely	sehr wahrscheinlich	90-100
likely	wahrscheinlich	66-100 %
more likely than not	eher wahrscheinlich als nicht	>59-100 %
about as likely as not	so wahrscheinlich wie nicht	33-66 %
unlikely	unwahrscheinlich	0-33 %
very unlikely	sehr unwahrscheinlich	0- 10 %
extremely unlikely	extrem unwahrscheinlich	0-5 %
exceptionally unlikely	außergewöhnlich unwahrscheinlich	0-1 %

Einzelne Wissenschaftler:innen, Ärzt:innen und Journalist:innen stellten zu Beginn der Pandemie kritische Fragen, so z.B. nach dem Ausmaß des Infektionsgeschehens, nach dem Stellenwert der PCR-Tests, nach der Übersterblichkeit durch COVID-19, nach der Wirksamkeit und Verhältnismäßigkeit der Infektionsschutzmaßnahmen. Die anfangs spärliche Evidenzlage wurde durch Daten und Studien im weiteren Verlauf der Pandemie verbessert, so dass für viele Aussagen unter Wissenschaftler:innen eine hohe Übereinstimmung besteht, die im Sinne der Tabelle 7–2 in den Bereichen „sehr wahrscheinlich“ bis „praktisch sicher“ liegen dürfte.

© David Klemperer 2021

Abbildung 7–3: Kritisches Hinterfragen?

Zur Grundausstattung der Querdenkerbewegung zählen eine Reihe von Aussagen, deren wissenschaftliche Widerlegung anderthalb Jahre nach Beginn der Pandemie leicht zu recherchieren ist. Auf einige dieser Aussagen geht dieses Buch explizit ein. Joseph Kuhn, Gesundheitswissenschaftler und Mitautor dieses Buches, hat 25 typische Behauptungen von Querdenker:innen mit einigen ironisch gemeinten Zusatzpunkten zusammengestellt.

Tabelle 7–3: 25 typische Behauptungen von Querdenker:innen.
Kuhn J. Blog Gesundheits-Check,17.8.2021 https://tinyurl.com/jf5rkxep

1. Es gibt keine Pandemie.
2. Es gab keine zweite Welle (Zusatzpunkt in Kombination mit: Es gab noch bei keiner Epidemie eine zweite Welle).
3. Der PCR-Test sagt gar nichts aus.
4. Die Inzidenz hängt nur vom Testen ab
5. Corona ist nicht schlimmer als eine kleine Grippe (Zusatzpunkt in Kombination mit der Quellenangabe „Bolsonaro“).
6. Es gibt keine Übersterblichkeit.
7. Es sterben nur Menschen mit schweren Vorerkrankungen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Trump hat die Infektion auch überlebt).
8. Für Kinder ist die Infektion gar nicht schädlich.
9. Die Kontaktbeschränkungen helfen nichts.
10. Masken haben keinen Nutzen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Das Virus fliegt durch die Maschen).
11. Kinder sterben, weil sie Masken tragen müssen.

© David Klemperer 2021

12. Die Impfstoffe sind nicht getestet (Zusatzpunkt in Kombination mit: Der „Stöcker-Impfstoff“ ist besser).
13. Die Impfung verhindert weder schwere Verläufe noch Sterbefälle.
14. Die Impfung wird alle krank machen (Zusatzpunkt in Kombination mit: Sucharit Bhakdi hat es gesagt).
15. Der Impfstoff verursacht Covid-19.
16. In Ländern mit hohen Impfquoten steigt die Zahl der Infizierten bzw. der Impftoten (bei 14 und 15: dreifache Punktzahl).
17. Wer gesundheitsbewusst lebt, wird nicht krank (Zusatzpunkt in Kombination dem Verweis auf die eigene Gesundheit)
18. Mit der Impfung wird uns Gift gespritzt (Zusatzpunkt in Kombination mit: Gates will uns Chips einimpfen).
19. Die Impfung soll die Weltbevölkerung reduzieren.
20. Bei Corona darf man nur noch sagen, was Merkel will, sonst gilt man als Nazi.
21. Die amtlichen Statistiken sind alle gefälscht (Zusatzpunkt in Kombination mit: Gute Informationen gibt es bei Reitschuster/Tichy/Rubikon usw.).
22. Drosten, Wieler und Co. sind gekauft.
23. Hinter allem steht die Pharmaindustrie (alternativ: Gates/die jüdische Weltverschwörung …).
24. Die Medien sind alle gleichgeschaltet.
25. Alles ist Teil des “Great-Reset“-Plans.

In mehr oder weniger modifizierter Form werden viele dieser Aussagen auch von Personen mit akademischem Hintergrund vertreten, teils in Büchern, die zu Bestsellern wurden (z. B. Reiss und Bhakdi 2020, 2021; Wodarg 2021). Deren – aus Sicht der Autoren dieses Buches – Fehleinschätzungen sind Ergebnis unzulänglicher Anwendung oder Missachtung wissenschaftlicher Prinzipien, wie sie im Konzept des Denialism (Diethelm und McKee 2009, McKee und Diethelm 2010) zusammengefasst sind. Wissenschaftlicher Konsens wird dabei als das Ergebnis einer Verschwörung dargestellt.

Die Fehleinschätzungen der Akademiker:innen unter den Querdenker:innen sind im Wesentlichen Folge von

- selektivem Zitieren von Studien, die eigene Standpunkte bestätigen
- Ignorieren von Studien, die den eigenen Standpunkten widersprechen
- unkritischem Einbezug von Studien minderer Qualität
- unzulässigen Verallgemeinerungen und Pauschalierungen
- Zitieren von Expertenmeinungen als alleinige Belege für Aussagen
- Darstellung kontroverser Aussagen als gesichert
- Angriffe auf Personen statt sachlicher Kritik ihrer Standpunkte.

© David Klemperer 2021

Dies führt dazu, dass eine eigene Wirklichkeit, ein geschlossenes Gedankengebäude entsteht, in dem sich falsche Aussagen wechselseitig zu bestätigen scheinen. Es handelt sich um eine „antiautoritäre Revolte gegen die Wissenschaft“ (Bogner 2021, S. 17).

Abbildung 7–4: Querdenker: Die unpassende Realität abschaffen und eine eigene schaffen

Aus dieser eigenen Wirklichkeit ist zu hören, der Microsoft-Gründer Bill Gates steuere mittels seiner Stiftung und der von ihm gekaperten Weltgesundheitsorganisation die Pandemie, eine geldmächtige Impfmafia diktiere den Regierungen ihre repressiven Maßnahmen, die Pandemie sei ein Putsch von oben, gesteuert von Impfmafia und Techno-Elite oder auch ein Vorwand, um die Presse gleichzuschalten, die Grundrechte zu beseitigen und letztlich eine Diktatur zu etablieren. Nicht zu dieser Wirklichkeit passt, dass Infektionsschutzmaßnahmen sinnvoll und wirksam sein können, dass COVID-19-Impfstoffe Krankheit und Tod vermindern oder dass die demokratischen Institutionen in Deutschland intakt sind. Auch offensichtliche Widersprüche werden hingenommen, wie z. B. das Veröffentlichen von Bestsellerbüchern zur Nichtexistenz der Pandemie bei gleichzeitiger Behauptung, die Meinungsfreiheit werde unterdrückt, oder auch die Durchführung großer Demonstrationen gegen Infektionsschutzmaßnahmen, auf denen das Vorhandensein einer Diktatur und die Beseitigung der Meinungsfreiheit in Deutschland behauptet wird. Erwähnenswert ist auch der Umstand, dass Donald Trump in seiner Ablehnung von Infektionsschutzmaßnahmen Teilen der Querdenkerbewegung als natürlicher Verbündeter erschien.

Problematisch ist daran nicht allein die – als Teil der Meinungsfreiheit selbstverständlich – zulässige Verbreitung „mit hoher Sicherheit“ falscher Standpunkte. Gefährlich erscheint vielmehr das Untergraben des Vertrauens in die Wissenschaft, die Diskreditierung demokratischer Institutionen, eine unangemessene Verunsicherung von Menschen auf der Suche nach dem richtigen Verhalten und die sehenden Auges in Kauf genommene Förderung einer Querdenkerbewegung, in der

© David Klemperer 2021

rechtsradikale, rassistische, antisemitische, antidemokratische und verfassungsfeindliche Kräfte ihren festen Platz haben.

The greatest obstacle to discovering the truth is being convinced that you already know it.

© Ashley Brilliant https://tinyurl.com/ynays6br

Verschwörungserzählungen, wie die genannten über den Hintergrund der Pandemie, beruhen auf Annahmen wie „nichts geschieht durch Zufall", „nichts ist, wie es scheint" und „alles ist miteinander verbunden"; Verschwörer:innen sind böse, handeln im Geheimen und verfolgen einen Plan, mit dem sie unschuldigen Menschen schaden wollen (Butter 2020, S. 14 f.).

Im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Pandemie werden neue Desinformationen und Verschwörungserzählungen erschaffen und bekannte fortgeschrieben.

Mit repräsentativen Befragungen in Großbritannien (GB), Irland, Mexiko, Spanien und den USA untersuchten Roozenbeek et al. (14.10.2020) im April und Mai 2020, wie groß der Anteil derjenigen in der jeweiligen Bevölkerung ist, der bestimmte Fehlinformationen bzw. Verschwörungserzählungen für vertrauenswürdig hält.

Zur Bewertung angeboten wurden u. a. diese Desinformationen bzw. expliziten Verschwörungserzählungen:

- Das Coronavirus wurde von Forschern in einem Labor in Wuhan biotechnologisch erzeugt.
- Das Coronavirus ist Teil der weltweiten Bemühungen, eine Impfpflicht durchzusetzen.
- Das neue 5G-Netz macht uns möglicherweise anfälliger für das Virus.
- Den Atem für 10 oder mehr Sekunden anzuhalten, ohne zu husten oder sich unwohl zu fühlen, ist ein guter Selbsttest, um festzustellen, ob man das Coronavirus hat.
- Heiße Luft durch Mund und Nase einzuatmen, tötet das Coronavirus, weil es nur an kühlen Orten leben kann.

Für vertrauenswürdig hielten die

- Biotechnologie-Aussage: GB 22 %, USA 23 %, Irland 26 %, Mexiko 33 %, Spanien 37 %.
- Impf-Aussage: Mexiko 22 %, Irland, Spanien und USA 13 %, GB 13 %.
- G5-Aussage: Mexiko und Spanien 16 %, Irland 12 %, GB und USA 8 %.

Eine Reihe von Faktoren steht im (statistischen) Zusammenhang mit der Neigung, Falsch- und Fehlformationen sowie Verschwörungserzählungen zu vertrauen. Stärker ausgeprägt ist dieses Vertrauen bei Personen,

- die Informationen über das Virus über soziale Medien erhalten,
- die politisch konservativ eingestellt sind,
- die jünger sind.

Besseres Abschneiden im Zahlenverständnistest sowie Vertrauen in Wissenschaftler gehen in allen 6 Ländern mit einer geringeren Anfälligkeit für Falsch- und Fehlinformationen und

© David Klemperer 2021

Verschwörungserzählungen einher. Größere Empfänglichkeit für Falsch- und Fehlinformationen und Verschwörungserzählungen steht auch im Zusammenhang mit geringerer Befolgung von Public-Health-Maßnahmen und geringerer Impfbereitschaft (Roozenbeek et al. 14.10.2020).

Beim Zugrundelegen des Konzepts vom schnellen (Typ 1) und langsamen Denken (Typ 2) (Kahneman 2012, S. 33 ff.) liegt es nahe, dass das schnelle, automatische, intuitive und mühelose Typ 1- Denken mit niedrigschwelliger Akzeptanz von Falsch- und Fehlinformationen und Verschwörungserzählungen einhergeht, während das langsame, bewusst prüfende und anstrengende Typ 2-Denken einen Schutzfaktor darstellt.

Abbildung 7–5: Plakat auf einer Querdenkerdemonstration mit Aussagen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch sind.
Eigenes Foto, Querdenkerdemonstration in Berlin am 29.8.2020.

Die Attraktivität von Verschwörungserzählungen besteht darin, dass sie Erklärung und Handlungsfähigkeit bieten, Sinn und Identität stiften und – gerade auch wegen ihrer Stigmatisierung – das Gefühl von Opposition und Überlegenheit gegenüber der breiten Masse erzeugen, die nichts von der angenommenen Verschwörung ahnt (Butter 2018, S. 83). Anhänger*innen von Verschwörungserzählungen betrachten sich als Teil einer Wissenselite, die – anders als die große Mehrheit der „Schlafschafe" – die „wahren" Ursachen z. B. der SARS-CoV-2-Pandemie kennt.

Die jeweilige Verschwörungserzählung wird somit zu einem Teil des Selbstbildes, was durch die Zugehörigkeit zu der Gruppe Gleichgesinnter noch verfestigt wird. Gespräche können am ehesten bei denjenigen zur Minderung des Vertrauens in Verschwörungserzählungen führen, die in ihrer Überzeugung noch nicht verfestigt sind. Gesprächstechnisch ist eine respektierende Haltung mit einer eher fragenden Vorgehensweise sinnvoll. Anklagende und beleidigende Bezeichnungen („Covidioten", „Corona-Leugner") sind hingegen nicht zielführend. Der Schwerpunkt sollte auf wenigen Argumenten

© David Klemperer 2021

einer Gegenerzählung liegen. Die Verschwörungserzählung sollte eher kurz angesprochen werden, weil das ausführliche Gespräch darüber zu einer Verfestigung der falschen Überzeugungen führen kann.

Vertiefung

- Butter M. »Nichts ist, wie es scheint« - Über Verschwörungstheorien. Kindle. Berlin: Suhrkamp; 2018.
- Kuhn J. Der „Fall Corona“: Annäherungen an eine notwendige Differenzierung zwischen Gesellschaftskritik und Obskurantismus. Forum Wissenschaft. Heft 4/2020. https://tinyurl.com/y5wfgrfm
- U.S. Surgeon General. Confronting Health Misinformation: The U.S. Surgeon General's Advisory on Building a Healthy Information Environment. U.S. Department of Health & Human Services / HHS.gov; 2021 July 15, 2021 https://tinyurl.com/2kfhabaj

7.5 Berichterstattung in den Nachrichtenmedien

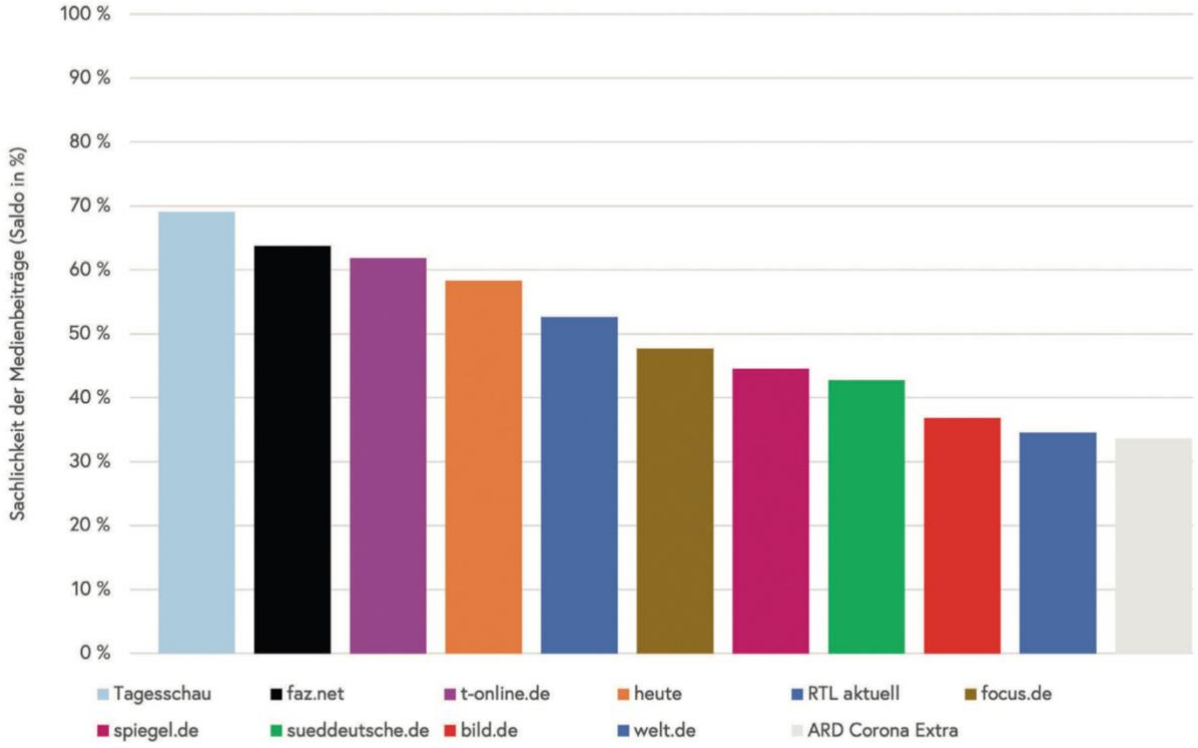
Im Pressekodex verpflichten sich Verleger, Herausgeber und Journalisten, ihre publizistische Aufgabe fair, nach bestem Wissen und Gewissen, unbeeinflusst von persönlichen Interessen und sachfremden Beweggründen wahrzunehmen. Oberste Gebote seien die die Achtung vor der Wahrheit, die Wahrung der Menschenwürde und die wahrhaftige Unterrichtung der Öffentlichkeit. Recherche sei ein unverzichtbares Instrument journalistischer Sorgfalt, Informationen seien mit der nach den Umständen gebotenen Sorgfalt auf ihren Wahrheitsgehalt zu prüfen und wahrheitsgetreu wiederzugeben (Deutscher Presserat 2019).

Die SARS-CoV-2-Pandemie stellte die Medien vor große Herausforderungen. Zum Verständnis der Pandemie und zur Beurteilung der Infektionsschutzmaßnahmen ist ein vertieftes Wissen in Bereichen wie Virologie, Public Health, Psychologie, Ökonomie und Verfassungsrecht erforderlich, das zu Beginn der Pandemie sicherlich nicht allen Redaktionen in ausreichender Tiefe zur Verfügung stand. Darüber hinaus war die Studienlage zu Nutzen und Schäden der Infektionsschutzmaßnahmen schmal, widersprüchlich und somit unsicher. In solchen Krisensituationen neigen Medien dazu, sich an offiziellen Quellen und der Ausrichtung anderer Medien zu orientieren, was zu einer „medienübergreifende Konsonanz der Berichterstattung“ führen kann. Dieser anfängliche Gleichklang löst sich erfahrungsgemäß im Verlauf einer Krise auf. Für die Medien kann es dann attraktiv werden, gegenläufigen Positionen publikumswirksam Raum zu geben (Reimann et al. 2021, S. 14).

Der Corona-Berichterstattung der Medien wurde ein eigener Gegenstand öffentlicher Debatten, ihr wurde mangelnde Meinungs- und Expertenvielfalt, fehlende analytische Tiefe, mangelnde Einordnung von Zahlen bis hin zu Regierungs- und Expertenhörigkeit, Hofberichterstattung zugunsten der Regierungen, Dramatisierung, Panikmache und mediale Konsonanz, und pauschal eine weitgehende Einheitlichkeit in der Berichterstattung vorgeworfen (Reinemann et al. 2021, S. 5).

© David Klemperer 2021

Die Studie „Einseitig, unkritisch, regierungsnah?“ zur Qualität der journalistischen Berichterstattung über die Corona-Pandemie (Reinemann et al. 2021) zeichnet ein differenziertes Bild. Ausgewertet wurden die Beiträge von 11 Leitmedien, davon 7 Online-Nachrichtenangebote (faz.net, sueddeutsche.de, welt.de, bild.de, piegel.de, focus.de, t-online.de) und 4 Fernsehnachrichtenformate (ARD Tagesschau, ARD Extra zur Corona-Pandemie, ZDF heute, RTL aktuell) von Januar 2020 bis April 2021. Die Inhaltsanalyse wurde mit mithilfe von 50 inhaltlichen Merkmalen zur Messung von Medienqualität auf den Dimensionen Relevanz, Vielfalt, Sachlichkeit/Neutralität, Richtigkeit/Sachgerechtigkeit, Ausgewogenheit und Einordnung/Kontextualisierung durchgeführt. Die Intensität der Berichterstattung war in der ersten Welle am höchsten, in Welle 2 und 3 niedriger trotz höherem Infektionsgeschehen. 5295 Beiträgen befassten sich mit der Bewertung der Corona-Maßnahmen, 44 % bezeichneten sie als angemessen, 31 % als nicht weitgehend genug und 26 % als zu weitgehend. Die Kompetenz der Politiker wurde in 70 % der Beiträge negativ, die der Wissenschaft in 75 % der Beiträge positiv bewertet. Die Haltung der Bevölkerung zu den Corona-Maßnahmen („Meinungsklima“) wurde in 1030 Beiträgen als befürwortend und in 583 Beiträgen als ablehnend dargestellt. Mit dem Spannungsfeld von Sicherheit und Freiheit befassten sich 6171 Beiträge, von denen etwa 2/3 die Sicherheitsperspektive einnahmen, 14 % die Freiheitsperspektive und etwa 20 % eine Abwägung beider Perspektiven vornahmen. Eine mangelnde Einbeziehung der negativen Folgen ist über den gesamten Untersuchungszeitraum zu verzeichnen, besonders stark jedoch in der ersten Phase. Die Berichterstattung war überwiegend sachlich, jedoch waren Unterschiede zwischen den Medien feststellbar (Abbildung 7–6).



© David Klemperer 2021

Abbildung 7–6: Sachlichkeit im Medienvergleich (Saldo %). Ausgewiesen ist der Saldo des Anteils emotionaler und sachlicher Beiträge. Ein positiver Saldo bedeutet einen Überhang sachlicher Beiträge, ein negativer Saldo einen Überhang emotionaler Beiträge. Basis: Alle Beiträge mit sachlichem oder emotionalem Sprachstil (N=15.834, gewichtet).

Zwei im April 2020 und im Februar 2021 zusätzlich durchgeführte Befragungen von Medien-Nutzer:innen zielten auf die Bewertung der Corona-Berichterstattung hinsichtlich Verständlichkeit, Vollständigkeit, Glaubwürdigkeit, Richtigkeit, Vielfalt und Sachlichkeit. Abbildung 7–7 zeigt, dass die Mehrheit die genannten Aspekte der Berichterstattung zu beiden Zeitpunkten positiv bewertet, eine Minderheit, jedoch negativ.

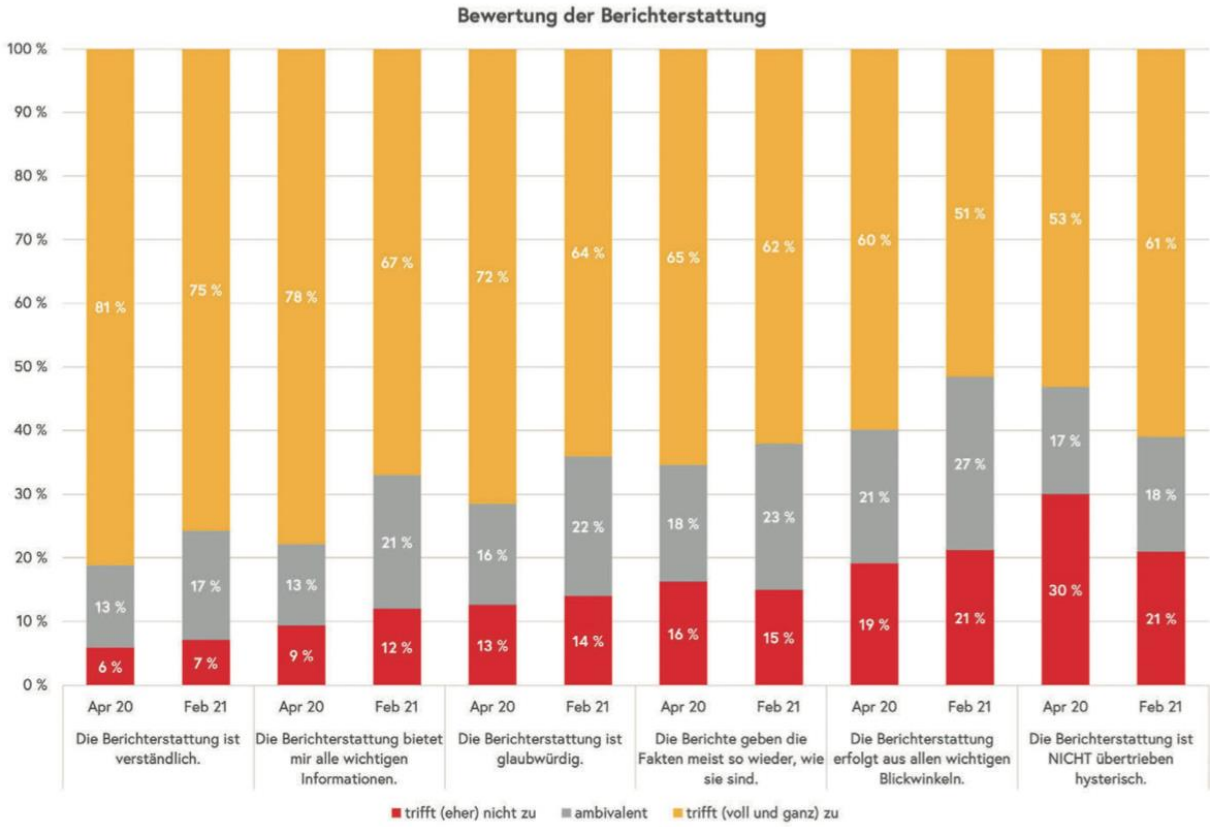


Abbildung 7–7: Bewertung der Pandemie-Berichterstattung der Nachrichtenmedien, die die Befragten nutzen, im April 2020 und Februar 2021. Ausgewiesen sind die Bewertungen der vorgelegten Aussagen auf einer fünfstufig Skala von „trifft nicht zu“ bis „trifft voll und ganz zu“. Quelle: Reinemann et al. 2021, S. 18

Die in zweiwöchentlichen Abständen durchgeführte Befragung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) im Rahmen des BfR-Corona-Monitor zeigt, dass die Mehrheit der Befragten die Medienberichterstattung über die Pandemie als angemessen wahrnimmt, etwa ein Drittel als übertrieben und eine kleine Minderheit als verharmlosend (Abbildung 7–8).

© David Klemperer 2021

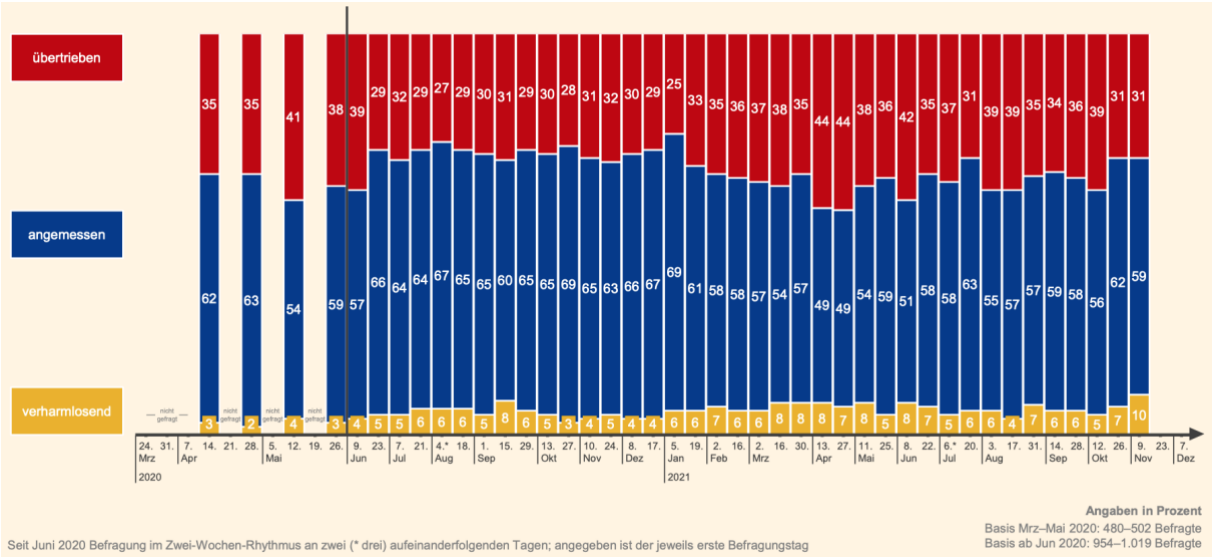


Abbildung 7–8: Einschätzung der Medienberichterstattung.
Quelle: BfR-Corona-Monitor 9.-10.11.2021, S. 14 https://tinyurl.com/2vcw8j6f

Die Corona-Berichterstattung in 22 Leitmedien der deutsch- und französischsprachigen Schweiz während der ersten Pandemiewelle wurde nach den Qualitätsdimensionen **Vielfalt, Relevanz und Deliberationsqualität** manuell ausgewertet, zusätzlich wurde eine automatisierte Inhaltsanalyse von 34 Nachrichtenmedien der deutsch-, französich- und italienischsprachigen Schweiz durchgeführt (Eisenegger et al. 2020). Die Pandemie machte in dieser Analyse bis zu 70 % der Gesamtberichterstattung aus, andere Themen, wie z. B. der Klimawandel, wurden verdrängt. Die Vielfalt innerhalb der Pandemie-Berichterstattung wird über den Zeitverlauf als hoch bewertet. Ermittelt wird sie wurde über die Zuordnung zu Themen wie Grundlagenwissen, Umgang mit der Pandemie, Maßnahmen gegen die Pandemie sowie deren Nutzen und Schäden, Hilfen zur Bewältigung der Pandemiefolgen sowie Exit(-strategien) aus dem Lockdown und Lockerung der Maßnahmen. Anfangs herrschten die Perspektiven der Medizin und der Wirtschaft vor, im Verlauf wurden aber zusätzliche Themenbereiche zunehmend berücksichtigt. Etwa ein Drittel der Beiträge befasste sich mit der Gefährlichkeit des Virus, wobei 16 % ein bedrohliches, 11 % ein neutrales und 1 % ein entwarnendes Bild vermittelten. Im Zeitverlauf sinkt der Anteil von Beiträgen, die ein bedrohliches Bild zeichnen. Das Regierungshandeln wird häufig thematisiert, die meisten Beiträge sind neutral oder ambivalent, explizit kritische Beiträge sind etwas häufiger als explizit unterstützende. Zur Deliberationsqualität zählt der Umgang mit Zahlen und Statistiken, z. B. zur Inzidenz und zur Mortalität, der in fast 30 % der Beiträge einen Schwerpunkt ausmacht. Eine bloße Darstellung ist etwas häufiger als die kritische, Hintergründe beleuchtende Einordung. Insgesamt ergibt diese umfangreiche Analyse der Schweizer Medienberichterstattung über die erste Phase der SARS-CoV-2-Pandemie ein differenziertes Bild mit Anteilen guter wie mangelhafter Qualität (Eisenegger et al. 2020).

© David Klemperer 2021

Haben die etablierten Medien versagt?

Die weitestgehende Kritik an der Berichterstattung der Medien lautet, sie sei gekauft, betreibe Angstmache und sei Teil des „Putschversuchs der Milliardäre“ (z. B. Wodarg 2021, S. 332 ff.). Dies ist die Klage derjenigen, die das Virus für harmlos halten und folglich alle Infektionsschutzmaßnahmen für unangemessen. Die Berichterstattung ging jedoch weitgehend von der wissenschaftlich kaum bezweifelbaren Gefährlichkeit des Virus und von der Sinnhaftigkeit von Schutzmaßnahmen aus. Die unterschiedslose Berücksichtigung wissenschaftlich gestützter und wissenschaftlich unbelegter oder widerlegter Behauptungen wird als „false balance“, also als eine falsche Ausgewogenheit bezeichnet und ist keine Merkmal journalistischer Qualität. Die vorliegenden Studien weisen auf Stärken und Verbesserungsbereiche hin und insbesondere auch auf eine Vielfalt von Bewertungen der Coronapolitik der Bundes- und Landesregierungen.

Abbildung 7–9: Mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zutreffend: Behauptung des Journalisten Boris Reitschuster. Eigenes Foto

7.6 Vertrauenswürdige Informationsquellen zu COVID-19

Im Folgenden wird eine Auswahl journalistischer und wissenschaftskommunikativer Informationsquellen sowie von Quellen für kritische Darstellungen und Stellungnahmen genannt, die dazu beitragen, ein differenziertes Bild der Pandemie und der Maßnahmen zu ihrer Beherrschung zu zeichnen.

Wissenschaftskommunikation und Wissenschaftsjournalismus

- Quarks https://www.quarks.de – Suchfunktion: Corona
- maiLab (YouTube-Kanal von Mai Thi Nguyen-Kim) https://www.youtube.com/c/maiLab Suchfunktion: Corona

© David Klemperer 2021

- Die Sendung mit der Maus https://tinyurl.com/y9sgqjbg
- Science Media Center https://www.sciencemediacenter.de/
- Correctiv (insbesondere "Faktencheck") www.correctiv.org
- Riffreporter https://www.riffreporter.de/corona-virus/
- Coronavirus-Update, NDR mit Christian Drosten (ab 26.2.2020) und Sandra Ciesek (zusätzlich ab 1.9.2020) https://tinyurl.com/teobh6p
- Link zu den im Drosten/Ciesek-Podcast besprochenen Corona Studien https://tinyurl.com/ywtbnet
- Kuhn J. Blog Gesundheits-Check. *Zahlreiche Einträge zur Corona-Krise* https://scienceblogs.de/gesundheits-check/?s=corona
- Forum Gesundheitspolitik www.forum-gesundheitspolitik Suchfunktion: SARS
- Schön M. Wissenschaftliche Informationen zur Pandemie. *Umfangreiche Informationen im Frage- und Antwort-Stil* Stand: 30.5 2021, Download https://tinyurl.com/cmjjmbnf

Kompetenznetz Public Health zu COVID-19

Das Kompetenznetz bietet wissenschaftliche Stellungnahmen zu einem breiten Themenspektrum

Website https://www.public-health-covid19.de

- Indirekte Gesundheitsfolgen von Maßnahmen des Infektionsschutzes,
- Wirksamkeit und Nebenwirkungen von nichtpharmakologischen Interventionen (NPI),
- Risikokommunikation und -wahrnehmung: Gesundheitliche Aspekte der sozialen Isolation,
- Gesundheit und Arbeit: Übergangsstrategien,
- Gesundheitskompetenz,
- Vulnerabilität,
- Modellierung,
- Anforderungen an das deutsche Gesundheitssystem,
- Ethik.

Arbeitsgruppe um Matthias Schrappe (Prof. Dr. med.)

Website http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

- Thesenpapier 1.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren 5.4.2020.
- Thesenpapier 2.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren. 3.5.2020.
- Thesenpapier 3.0 Eine erste Bilanz 28.6.2020
- Thesenpapier 4.0Der Übergang zur chronischen Phase 30.8.2020
- Thesenpapier 5.0 Spezifische Prävention als Grundlage der „Stabilen Kontrolle" der SARS-CoV-2-Epidemie – 25.10.2020
- Thesenpapier 6.1 Zur Notwendigkeit eines Strategiewechsels 22.11.2020
- Thesenpapier 7.0. Sorgfältige Integration der Impfung in eine umfassende Präventionsstrategie. Impfkampagne resilient gestalten und wissenschaftlich begleiten. Aufklärung und Selbstbestimmung beachten. 10.1.2021

© David Klemperer 2021

EbM-Netzwerk. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin

Das EBM-Netzwerk hat mehrere Stellungnahmen abgegeben. Auf kritische Einwände hat es mit einer Erwiderung reagiert.

- COVID-19: Wo ist die Evidenz?
  - 20.03.2020 https://tinyurl.com/tq6ydf4
  - Update 15.4.2020 https://tinyurl.com/yykloeae
  - Update 8.9.2020 https://tinyurl.com/y6fvovgd
  - 13.10.2020 Erwiderung auf Kritik an der Stellungnahme „COVID-19: Wo ist die Evidenz? https://tinyurl.com/y3wjukf
- Risikokommunikation zu COVID-19 in den Medien, 20.08.2020 https://tinyurl.com/y57d8yex

Cochrane Collaboration

Die internationale Cochrane Collaboration stellt systematische Übersichtsarbeiten zu COVID-19 zur Verfügung https://www.cochrane.org und https://tinyurl.com/fk4tx6zt

MMK-Benefits

Bei den MM-Benefits handelt es sich um einen persönlichen Newsletter des Internisten und Allgemeinmediziners Michael M. Kochen (Wikipedia https://tinyurl.com/y6x8vfu3) zu hausärztlich relevanten Studienergebnissen. Kochen ist emeritierter Allgemeinmedizinprofessor und Mitherausgeber der Zeitschrift für Allgemeinmedizin. Seit 2020 kommentiert er in seinem Newsletter schwerpunktmäßig nationale und internationale Studien zur SARS-CoV-2-Pandemie.

Anmeldung Benefit-Verteiler: mmk-benefits-subscribe@gwdg.de

Befragungen

COSMO — COVID-19 Snapshot Monitoring

COSMO ist eine Panelbefragung, also eine mehrfache Befragung einer ausgewählten Personengruppe. Damit werden Längsschnittdaten erhoben, mit denen Veränderungen und Entwicklungen darstellbar sind. Die Befragung wird wöchentlich bis zweiwöchentlich an einer Stichprobe von ca. 1000 Personen im Alter von 18 bis 74 Jahren mit einem elektronischen Fragebogen im Internet durchgeführt. Kernthemen sind Risikowahrnehmung, Schutzverhalten und Vertrauen. Beteiligte an dem Gemeinschaftsprojekt sind die Universität Erfurt, das Robert Koch-Institut, die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, das Leibniz-Institut für Psychologie, das Science Media Center, das Bernhard Nocht Institut für Tropenmedizin und das Yale Institute for Global Health.

Link: https://projekte.uni-erfurt.de/cosmo2020/web/

© David Klemperer 2021

BfR-Corona-Monitor

Das Bundesamt für Risikobewertung führt seit dem 24.3.2020 eine wiederkehrende repräsentative telefonische Befragung von etwa 1000 Personen durch zur Risikowahrnehmung in der Bevölkerung durch. Themen sind u. a. die Beunruhigung über die Auswirkung des neuartigen Coronavirus, Einschätzung der Medienberichterstattung, genutzte Informationskanäle, Angemessenheit der Maßnahmen zur Eindämmung und die ergriffenen Schutzmaßnahmen der Befragten.

Link: https://tinyurl.com/2vcw8j6f

COVIMO-Studie: Impfverhalten, Impfbereitschaft und -akzeptanz in Deutschland

Die COVIMO-Studie des Robert Koch-Instituts befasst sich mit dem Thema Impfverhalten sowie möglicher Barrieren der Inanspruchnahme. Deutschlandweit werden seit Januar 2021 etwa 1.000 Personen ab 18 Jahren alle 3 bis 4 Wochen telefonisch befragt.

Link: https://tinyurl.com/case5v3v

© David Klemperer 2021

8 Literatur

Abbasi J. Researchers Tie Severe Immunosuppression to Chronic COVID-19 and Virus Variants. JAMA 2021;325 (20):2033–2035. Online first May 5, 2021.

Abela IA, Pasin C, Schwarzmüller M, Epp S, Sickmann ME, Schanz MM, et al. Multifactorial seroprofiling dissects the contribution of pre-existing human coronaviruses responses to SARS-CoV-2 immunity. Nature Communications. 2021;12(1):6703. November 18, 2021

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. New England Journal of Medicine 2021;385 (2):187–189. Online first May 5, 2021.

Aburto JM, Schöley J, Kashnitsky I, Zhang L, Rahal C, Missov TI, et al. Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries. International Journal of Epidemiology. 2021.

Adriaans J, Eisnecker P, Kroh M, Kühne S, DIW SOEP. Corona-Pandemie: Vertrauensvolle Menschen sind eher zur Impfung bereit und halten sich eher an AHA-Regeln. DIW aktuell. 24.6.2021(66). https://tinyurl.com/j4pkf3w5

Agha R, Avner JR. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic. Pediatrics. 2021;148(3):e2021052089.

AI / Amnesty Intenational. Amnesty International Report 2020/21 zur weltweiten Lage der Menschenrechte Berlin; 2021 7. April 2021. https://tinyurl.com/3xankh2h

Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. New England Journal of Medicine. 11.8.2021.

Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m3320. Published 1 September 2020

Alter G, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, Borducchi EN, Tostanoski LH, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. Nature 2021;596 (7871):268–272. Online first June 9, 2021.

Aly A-F. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Arzneiverordnung in der Praxis (AVP). 2015;42(Juli 2015):99-104.

Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;8:Cd014962.

Arnold DG, Stewart OJ, Beck T. Financial Penalties Imposed on Large Pharmaceutical Firms for Illegal Activities. JAMA. 2020;324(19):1995-7.

Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature. 2020;584(7821):353-63

Arzneimittelbrief. Zur Entwicklung genetischer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – technologische Ansätze sowie klinische Risiken als Folge verkürzter Prüfphasen. Arzneimittelbrief (AMB). 2020;54(85).

Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson T, Bailey K, Heit JA. Age- and Sex-Specific Incidence of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated With Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccination. JAMA Intern Med. November 1, 2021.

Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Preprint Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. medRxiv. 2021:2021.10.10.21264827. October 15. 2021

Augurzky B, Busse R, Haering A, Nimptsch U, Pilny A, Werbeck A. Analysen zum Leistungsgeschehen der Krankenhäuser und zur Ausgleichspauschale in der Corona-Krise. Ergebnisse für den Zeitraum Januar bis Dezember 2020. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. 30. April 2021. https://tinyurl.com/4dc2dhkn

Autorengruppe Corona-KiTa-Studie (2021). Monatsbericht Juni der Corona-KiTa-Studie (Ausgabe 05/2021). München 5.8. 2021 https://tinyurl.com/rb8xpjwn .

AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand 5.10.2021. AWMF; 2021. https://tinyurl.com/4hnsjn7t

AWMF / Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), Deutsche Gesellschaft für Public Health (DGPH), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie

© David Klemperer 2021

(DGPI). S3-Leitlinie Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen. Lebende Leitlinie. Version 1; 7.2. 2021 https://tinyurl.com/2paz4ep9

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2021;384(5):403-16. Published online 30.12.2020.

Bakhit M, Krzyzaniak N, Scott AM, Clark J, Glasziou P, Del Mar C. Downsides of face masks and possible mitigation strategies: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(2):e044364. Published online 22 February 2021.

Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. New England Journal of Medicine. 2021;385(12):1078-90. Published online August 25, 2021

Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. The Lancet. 2021. Published: October 29, 2021

Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. New England Journal of Medicine. 2021;385:1393-400. Online first September 15, 2021

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New England Journal of Medicine. 2020;383(19):1813-26.

Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. JAMA pediatrics. 2021;175(8):837-45. Online first April 6, 2021

Blümle A, von Elm E, Antes G, Meerpohl JJ. Messung und Bewertung der Studienqualität und Berichtsqualität. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2014;108(8–9):495-503.

Bogner A. Die Epistemisierung des Politischen. Wie die Macht des Wissens die Demokratie gefährdet. Stuttgart: Reclam; 2021.

Booß-Bavnbek B, Krickeberg K. Dynamics and Control of Covid-19: Comments by Two Mathematicians. Newsletter of the European Mathematical Society. 2020 (September 2020):29-37.

Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavenčiak T, et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. Science. 2021;371(6531):eabd9338. Published online 15.12.2020

Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. Science 2020;369:846-9.

Brown CM, Vostok J, Johnson H, al. e. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings Barnstable County, Massachusetts, July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(21). Early Release 30.7.2021

Bucci E. Note of concern. Cattivi Scienziati 7.9.2020. https://tinyurl.com/8ect8tws

Bucci E. More concerns on the "Sputnik" vaccine. Cattivi Scienziati 9.2.2021 https://tinyurl.com/ymybrp97

Budzyn SE, Panaggio MJ, Parks SE, Papazian M, Magid J, Eng M, et al. Pediatric COVID-19 Cases in Counties With and Without School Mask Requirements — United States, July 1–September 4, 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Published online Sept. 24, 2021.

Bujard M, von den Driesch E, Ruckdeschel K, Laßa I, Thönnissen C, Schumann A, et al. Belastungen von Kindern, Jugendlichen und Eltern in der Corona-Pandemie. Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB); 2021. https://tinyurl.com/nvm6hbtz

Burström B, Tao W. Social determinants of health and inequalities in COVID-19. European journal of public health. 2020;30(4):617-8.

Business Roundtable. Statement on Corporate Governance. Washington, DC1997.

Butter M. »Nichts ist, wie es scheint« - Über Verschwörungstheorien. Kindle. Berlin: Suhrkamp; 2018

Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. Eurosurveillance. 2021;26(24):2100509. 17.6.2021

Campbell NA, Jane B. Reece, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, et al. Campbell Biologie. 10. Auflage. München: Pearson; 2015.

© David Klemperer 2021

Carfì A, Bernabei R, Landi F, Group ftGAC-P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-5.

CDC / Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC - United States, January 1-April 30, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(21):792-3. 28.5.2028

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2020;395(10242):1973-87.

Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. Science. 2021:eabm0620. Published November 4, 2021

Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance, 2020;25(3):2000045. Epub 23.1.2020

Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: Important Emerging Human Pathogens. Journal of Virology 2014;88:5209- 12.

Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. New England Journal of Medicine. 2021;384(15):1412-23. Published online February 24, 2021.

Davies NG, Jarvis CI, van Zandvoort K, Clifford S, Sun FY, Funk S, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature 2021;593 (7858):270–274. Online first March 15, 2021

De Bock F, Rehfuess E. Mehr Evidenzbasierung in Prävention und Gesundheitsförderung: Kriterien für evidenzbasierte Maßnahmen und notwendige organisationale Rahmenbedingungen und Kapazitäten. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2021;64(5):524-33.

DEGAM / Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. S2k-Leitlinie Schutz vor Über- und Unterversorgung. Düsseldorf, 2019.

Deutscher Bundestag. Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012. Drucksache 17/12051; 2013

Deutscher Bundestag, Wissenschaftliche Dienste. Reichweite der Gesetzgebungskompetenz des Bundes im Infektionsschutzrecht. Berlin 30.3.2021. https://tinyurl.com/576n89bn

Deutscher Bundestag Wissenschaftliche Dienste. Verfassungsrechtliche Bewertung der neuen Infektionsschutzgesetzgebung. Berlin 15.4.2021. https://tinyurl.com/zwkpsmza

Deutscher Presserat. Pressekodex. Berlin; 2019 https://www.presserat.de

Dewald F, Horemheb-Rubio Quintanares G, Steger G, Suárez I, Joachim A, Di Cristanziano V, et al. Lolli-Methode als Grundlage einer SARS-CoV-2- Surveillance in Kitas und Schulen. Epidemiologisches Bulletin. 2021(32):3-10. Online first 12.8.2021

DGfI / Deutsche Gesellschaft für Immunologie. S2k-Leitlinie - Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts. Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten. 2017 https://tinyurl.com/rkcjzxws

DGP / Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. Stand 12.07.2021. https://tinyurl.com/cf3n3sp4

DGPI / Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH). Hospitalisierung und Sterblichkeit von COVID-19 bei Kindern in Deutschland. 21.4.2021. https://tinyurl.com/46ch6zwt

DGPM / Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, et al. Empfehlung der COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen. 3.5.2021. https://tinyurl.com/sxj8w9vj

Diethelm P, McKee M. Denialism: what is it and how should scientists respond? Eur J Public Health. 2009;19(1):2-4.

Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, Baker AL, Powell AJ, Prakash A, et al. Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children. JAMA Cardiology. 10.8.2021.

DIW SOEP, Robert Koch-Institut (RKI). Corona-Monitoring bundesweit (RKI-SOEP-Studie): Überblick zu ersten Ergebnissen. 9. Juni 2021. https://tinyurl.com/4df56pcb

Doblhammer G, Reinke C, Kreft D. Preprint Social disparities in the first wave of COVID-19 infections in Germany: A county-scale explainable machine learning approach. medRxiv. 2020:2020.12.22.20248386.

Döring N, Bortz J. Forschungsmethoden und Evaluation: in den Sozial- und Humanwissenschaften. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.

© David Klemperer 2021

Dorigatti I, Lavezzo E, Manuto L, Ciavarella C, Pacenti M, Boldrin C, et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics and transmission from community-wide serological testing in the Italian municipality of Vo'. Nature Communications. 2021;12(1):4383. Veröffentlicht 19.7.2021

Doshi P. Covid-19 vaccine trial protocols released. BMJ. 2020;371:m4058.

Dowell AC, Butler MS, Jinks E, Tut G, Lancaster T, Sylla P, et al. Preprint. Children develop strong and sustained cross-reactive immune responses against spike protein following SARS-CoV-2 infection. medRxiv. 2021:2021.04.12.21255275.

Eisenegger M, Oehmer F, Udris L, Vogler D. Die Qualität der Medienberichterstattung zur Corona-Pandemie. 2020. https://tinyurl.com/2ym8vmbh

Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters C, Ainslie K, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021. 4.8.2021. http://hdl.handle.net/10044/1/90800

El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. New England Journal of Medicine. 2021;385:1774-85. Online first Sept. 22, 2021.

Expertengruppe „Influenza-Pandemieplanung" am Robert Koch-Institut. (2005). Influenzapandemieplanung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz, 48(3), 356-390.

Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. Int J Epidemiol. 1993;22(4):742-6.

FG COVRIIN, STAKOB, DGI. Gemeinsame Stellungnahme der FG COVRIIN, des STAKOB und der DGI zum Einsatz von inhalativen Steroiden bei ambulanter COVID-19 Infektion. Robert Koch-Institut; 21.4.2021 https://tinyurl.com/r972eap9

Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. Clin Infect Dis. 2011;52(7):911-6.

Fischer EP, Fischer MC, Grass D, Henrion I, Warren WS, Westman E. Low-cost measurement of facemask efficacy for filtering expelled droplets during speech. Science Advances. 2020:eabd3083.

Fisman DN, Tuite AR. Preprint Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. medRxiv. 2021:2021.07.05.21260050. Posted July 12, 2021.

Fleck L. Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache: Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv: Suhrkamp; 1980.

Frenck RWJ, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. New England Journal of Medicine 385 (3):239–250. Online first May 27, 2021

Frieden TR, Cash-Goldwasser S. Of Masks and Methods. Annals of Internal Medicine. 2021;174:421–2. Published online November 18, 2020

Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. Eurosurveillance. 2021;26(16):2100348.

Garrison C. How the 'Oxford' Covid-19 vaccine became the 'AstraZeneca' Covid-19 vaccine. Medicines Law & Policy. 2.10.2020. https://tinyurl.com/y34bgs6x

Georgi C, Haase-Fielitz A, Meretz D, Gäsert L, Butter C. Einfluss gängiger Gesichtsmasken auf physiologische Parameter und Belastungsempfinden unter arbeitstypischer körperlicher Anstrengung. Dtsch Arztebl International. 2.10.2020;117(40):674-5.

Glatman-Freedman A, Bromberg M, Dichtiar R, Hershkovitz Y, Keinan-Boker L. The BNT162b2 vaccine effectiveness against new COVID-19 cases and complications of breakthrough cases: A nation-wide retrospective longitudinal multiple cohort analysis using individualised data. EBioMedicine. 2021;72. Published: September 16, 2021

Glogowsky U, Hansen E, Schächtele S. How effective are social distancing policies? Evidence on the fight against COVID-19. PLOS ONE. 2021;16(9):e0257363. September 22, 2021

Gornyk D, Harries M, Glöckner S, Strengert M, Kerrinnes T, Heise J-K, et al. SARS-CoV-2-Seroprävalenz in Deutschland. Eine bevölkerungsbezogene sequenzielle Studie in sieben Regionen. Dtsch Arztebl International. 2021;0(OnlineFirst) 4.11.2021

Gøtzsche P. Deadly Medicines and Organised Crime: Radcliffe; 2013.

Grabka MM. Einkommensungleichheit stagniert langfristig, sinkt aber während der Corona-Pandemie leicht. DIW Wochenbericht. 2021(18 / 2021):307-16.

© David Klemperer 2021

Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. American journal of obstetrics and gynecology. 2021:S0002- 9378(21)00187- 3.

Greenberg SB. Update on Human Rhinovirus and Coronavirus Infections. Semin Respir Crit Care Med 2016;37:555-71.

Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. New England Journal of Medicine 2021;384 (22):2092–2101. Online first April 9, 2021

Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2021;225(5):(5):522.e1-.e11. Online first May 19,2021

Halstead SB, O'Rourke EJ. Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. The Journal of experimental medicine. 1977;146(1):201-17.

Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Scholz S, Pilic A, Reda S, et al. Wie gut schützt die COVID-19-Impfung vor SARS-CoV-2-Infektionen und -Transmission ? Epidemiologisches Bulletin. 2021(19):13--23. 6.5.2021 https://edoc.rki.de/handle/176904/8191

Hartley, G. E., Edwards, E. S. J., Aui, P. M., Varese, N., Stojanovic, S., McMahon, J., . . . van Zelm, M. C. (2020). Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. Science Immunology, 5(54), eabf8891. doi:10.1126/sciimmunol.abf8891. Online first December 22, 2020

Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. The Lancet Child & Adolescent Health. 2021;5(2):133-41.

He Z, Ren L, Yang J, Guo L, Feng L, Ma C, et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. The Lancet. 2021;397(10279):1075-84. Published online: 20 March 2021

Heaton PM. The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse. New England Journal of Medicine. 2020;383(20):1986-8.

Helsingen LM, Løberg M, Refsum E, Gjøstein DK, Wieszczy P, Olsvik Ø, et al. A Randomised Trial of Covid-19 Transmission in Training Facilities. medRxiv. 2020:2020.06.24.20138768. Posted June 25, 2020.

Hertwig R, Liebig S, Lindenberger U, Wagner GG. Wie gefährlich ist COVID-19? Die subjektive Risikoeinschätzung einer lebensbedrohlichen COVID-19-Erkrankung im Frühjahr und Frühsommer 2020 in Deutschland. SOEPpapers. 2020

Hill A, Wang J, Levi J, Heath K, Fortunak J. Minimum costs to manufacture new treatments for COVID-19. Journal of Virus Eradication. 2020;6(2):61-9.

Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med. 1965;58(5):295-300.

Hillmann KH. Wörterbuch der Soziologie. 5. Aufl. Kröner: Stuttgart. 2007

Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1255-65. Online first August 12, 2021

Hippich M, Holthaus L, Assfalg R, Zapardiel-Gonzalo J, Kapfelsperger H, Heigermoser M, et al. A Public Health Antibody Screening Indicates a 6-Fold Higher SARS-CoV-2 Exposure Rate than Reported Cases in Children. Med. 2021;2(2):149-63.

Hoebel J, Michalski N, Wachtler B, Diercke M, Neuhauser H, Wieler LH, et al. Soziökonomische Unterschiede im Infektionsrisiko während der zweiten SARS-CoV-2-Welle in Deutschland. Dtsch Arztebl International. 2021;118(15):269-70.

Horacek U, Auer I, Thaiss H. Lebenswelten Kitas und Schulen – Herausforderungen für die Gesundheitsämter in der Pandemie. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 19.4.2021;64(4):463-71.

Horn GA. Gibt es bei der Pandemiebekämpfung einen Zielkonflikt zwischen Infektionsschutz und dem Wohlergehen der Wirtschaft? Berlin: Friedrich Ebert Stiftung, April 2021. http://library.fes.de/pdf-files/dialog/17793.pdf

Hübner J, Behrends U, Schneider D, Fischbach T, Berner R. SARS-CoV-2: Long COVID in der Pädiatrie. Dtsch Arztebl International. 2021;118(24):A-1217-A1219

ILO / International Labour Organization. ILO Monitor: COVID-19 and the world of work. Seventh edition. Updated estimates and analysis. 25.1.2021. https://tinyurl.com/upnz7fdz

Imperial College COVID-19 Response Team. Report 9 - Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. London, 16 March 2020. https://tinyurl.com/yb4hv4n6

© David Klemperer 2021

Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. Bulletin of the World Health Organization. 2021;99(1):19-31. Published online: 14 October 2020

Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. European Journal of Clinical Investigation. 2021;51(5):e13554. First published: 26 March 2021

IQVIA Institute for Human Data Science. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2025. Outlook. Parsippany, NJ, USA; April 2021. https://tinyurl.com/3usx326r

Islam N, Sharp SJ, Chowell G, Shabnam S, Kawachi I, Lacey B, et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. BMJ. 2020;370:m2743.

Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. BMJ. 2021;373:n1137. 21.5.2021

Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. The Cochrane database of systematic reviews 2020 Nov 20;11(11):CD006207.

Jehn M, McCullough JM, Dale AP, Gue M, Eller B, Cullen T, et al. Association Between K–12 School Mask Policies and School-Associated COVID-19 Outbreaks — Maricopa and Pima Counties, Arizona, July–August 2021. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Published Sept. 24, 2021.

Jötten F. Können Vektorimpfstoffe das Erbgut verändern? Pharmazeutische Zeitung. 13.2.2021. https://tinyurl.com/5yue4nnz

Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ. 2020;370:m3223. Published 25 August 2020)

Kahneman, D. Schnelles Denken, langsames Denken. München: Siedler, 2012

Kampf G, Jatzwauk L. Ist die Desinfektion öffentlicher Flächen zur Prävention von SARS-CoV-2 – infektionen sinnvoll? Gesundheitswesen. 2021;83(3):180–5. Online first February 4, 2021.

Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA. 2021;326(16):1629-31. Online first September 8, 2021

Klemperer D. Klemperer. Lehrbuch Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften. 4. Auflage. Basel: Hogrefe; 2020.

Klemperer D. Arzneimittelforschung: Marketing vor Evidenz, Umsatz vor Sicherheit. Dtsch Arztebl. 2010;107(16):277-8.

Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, Ellington S, Galang RR, Oduyebo T, et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;73(Suppl 1):S24-S31.

Koletzko B, Holzapfel C, Schneider U, Hauner H. Lifestyle and Body Weight Consequences of the COVID-19 Pandemic in Children: Increasing Disparity. Annals of nutrition & metabolism. 2021;77(1):1-3. Published online: January 26, 2021

Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology : Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health. Statistics for Biology and Health. New York, NY: Springer; 2010.

Krickeberg K, Klemperer D. Social Risk Factors. In: Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology : Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health. New York, NY: Springer; 2010. p. 101-15.

Krishnaratne S, Pfadenhauer LM, Coenen M, Geffert K, Jung-Sievers C, Klinger C, et al. Measures implemented in the school setting to contain the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(12). December 17, 2020

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med. 2020;173(4):262-7.

Kuhn J. Stichwort „Falsch positive Testergebnisse“. Blog. Gesundheits-Check 21.5.2020. https://tinyurl.com/y5tdn2bt

Kuhn J. Annäherung an eine nötige Differenzierung. Der ‚Fall Corona‘ zwischen Gesellschaftskritik und Obskurantismus. Forum Wissenschaft 2020 (4):4 8.

Lange M, Happle C, Hamel J, Dördelmann M, Bangert M, Kramer R, et al. Ausfall der RSV-Saison 2020/21 im Verlauf der COVID-19-Pandemie. Dtsch Arztebl International. 2021;118(33-34):561-2. Online first March 11, 2021

Larremore, D. B., Wilder, B., Lester, E., Shehata, S., Burke, J. M., Hay, J. A., . . . Parker, R. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. Sci Adv. 2021; 7(1):eabd5393.

© David Klemperer 2021

Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nature Microbiology. 2020;5(10):1185-91.

Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. Eur J Epidemiol. 2020;35 (12):1123–1138. First published December 8, 2020.

Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Preprint Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. medRxiv. 2021:2021.07.07.21260122. Posted July 23, 2021.

Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. Expert Review of Vaccines. 2016;15(3):313-29.

Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. The Lancet. 2021;398(10303):856-69. Online first August 6, 2021

Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. The Lancet. 2020;396(10255):887-97.

Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet. 2021. Published Online February 2, 2021

Lone NI, McPeake J, Stewart NI, Blayney MC, Seem RC, Donaldson L, et al. Influence of socioeconomic deprivation on interventions and outcomes for patients admitted with COVID-19 to critical care units in Scotland: A national cohort study. The Lancet Regional Health - Europe. 2021;1:100005. Online first15.12.2020.

Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. New England Journal of Medicine. 2021;385(7):585-94. Online first 21.7.2021

Loske J, Röhmel J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. Nature Biotechnology. 2021.

Lowe KE, Zein J, Hatipoğlu U, Attaway A. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. JAMA Internal Medicine. 2021;181 (5):709–11. Published online: January 25. 2021

Mach KJ, Mastrandrea MD, Freeman PT, Field CB. Unleashing expert judgment in assessment. Global Environmental Change. 2017;44:1-14.

Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. New England Journal of Medicine. 2021;384(20):1885–98. Published online March 16, 2021

Mallett S, Allen AJ, Graziadio S, Taylor SA, Sakai NS, Green K, et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. BMC Med. 2020;18(1):346. Published online 4.11.2020

Maneck M, Günster C, Meyer HJ, Heidecke CD, Rolle U. Influence of COVID-19 confinement measures on appendectomies in Germany-a claims data analysis of 9797 patients. Langenbecks Arch Surg. 2021;406:(2):385-91. Online first December 4, 2020

Mangiapane S, Zhu L, Kretschmann J, Czihal T, von Stillfried D. Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsinanspruchnahme während der COVID-Krise. Tabellarischer Trendreport für das Jahr 2020. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, 16.4 2021. https://tinyurl.com/328ra8k7

Mangiapane S, Zhu L, Kretschmann J, Czihal T, von Stillfried D. Veränderung der vertragsärztlichen Leistungsinanspruchnahme während der COVID-Krise. Tabellarischer Trendreport bis zum Ende des 1. Halbjahres 2021. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI). 20.10.2021 https://tinyurl.com/463tz2kh

Martinez R, Soliz P, Caixeta R, Ordunez P. Reflection on modern methods: years of life lost due to premature mortality—a versatile and comprehensive measure for monitoring non-communicable disease mortality. International Journal of Epidemiology. 2019;48(4):1367-76.

© David Klemperer 2021

Mathur R, Rentsch CT, Morton CE, Hulme WJ, Schultze A, MacKenna B, et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. The Lancet. 2021;397(10286):1711-24. 30.4.2021

McKee M, Diethelm P. How the growth of denialism undermines public health. BMJ. 2010;341:1309-11.

Mentzer D, Meyer H, Keller-Stanislawski B. Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013;56(9):1253-9.

Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. New England Journal of Medicine. 6.10.2021.

Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection-fatality rates. International Journal of Infectious Diseases. 2020;101:138-48.

Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine. Nature Communications. 2021;12(1):6379. Published: 04 November 2021

Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. The Lancet Child & Adolescent Health. 2021;5(10):708-18. Published online August 3, 2021.

Momin T, Kansagra K, Patel H, Sharma S, Sharma B, Patel J, et al. Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. EClinicalMedicine. 2021;38:101020. 17.7.2021

Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. JAMA. 2021;325 (9):821–2. Online first January 28, 2021

Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schunemann HJ. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. Environment International. 2018;121:1027-31.

Mühlhauser I. Unerwünschte Wirkungen von Präventionsmaßnahmen – kein Thema der Präventionsberichterstattung? in: Robert Koch-Institut (RKI). Über Prävention berichten – aber wie? RKI 2020, S. 117-123

Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601-15. Published online Mar 22, 2021.

Neuhauser H, Buttmann- Schweiger N, Ellert U, Fiebig J, Hövener C, Offergeld R, et al. Seroepidemiologische Studien zu SARS-CoV-2 in Stichproben der Allgemeinbevölkerung und bei Blutspenderinnen und Blutspendern in Deutschland – Ergebnisse bis August 2021. Epidemiologisches Bulletin. 2021(37):3--12. 16.9.2021

Nordström P, et al. Preprint. Effectiveness of Covid-19 vaccination against risk of symptomatic infection, hospitalization, and death up to 9 months: a Swedish total-population cohort study. Preprints with Lancet. October 15, 2021.

Oberle D, Mentzer D, Weber G. Befragung zur Verträglichkeit der Impfstoffe gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV- 2) mittels Smartphone-App SafeVac 2.0. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 21.12.2020(4/2020) https://tinyurl.com/y65pybbz

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. New England Journal of Medicine. 2021;385(13):1184-95. September 23, 2021

OECD / Organisation for Economic Co-Operation and Development. The state of school education. One year into the COVID pandemic. 2021. DOI: 10.1787/201dde84-en. Published April 1, 2021 https://tinyurl.com/ba9papvr

Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak T-M, Cui L, Toh MPHS, et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). Clin Infect Dis. 2021(Aug 23):ciab721. Preprint posted June 7, 2021

Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. Annals of Internal Medicine. 2021;174(5):655–62. Published online January 22, 2021

Papier, H.-J. Umgang mit der Corona-Pandemie: Verfassungsrechtliche Perspektiven. Aus Politik und Zeitgeschichte (ApuZ) 2020;70(35-37), 4-8 https://tinyurl.com/y2rws6xh

Parry R, Gifford RJ, Lytras S, Ray SC, Coin LJM. No evidence of SARS-CoV-2 reverse transcription and integration as the origin of chimeric transcripts in patient tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021;118(33):e2109066118. Published August 3, 2021.

© David Klemperer 2021

Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. BMJ. 2020;371:m4509.

PEI / Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsbericht. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.7.2021. Langen. https://tinyurl.com/5a9w9b4s

PEI / Paul-Ehrlich-Institut. Mindestkriterien für SARS-CoV-2 Antigentests im Sinne von § 1 Abs. 1 Satz 1 TestVO: Antigenschnelltests. 15.1.2021 https://tinyurl.com/ycucp3kz

Perez J, Roustit M, Lepelley M, Revol B, Cracowski J-L, Khouri C. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic. Annals of Internal Medicine. 2021;174(6). Published online 26 January 2021

Pfleiderer M, Wichmann O. Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommission in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2015;58(3):263-73.

Philipsborn von P, Rehfuess E. Evidenzbasierte Public Health. In: Schmidt-Semisch H, Schorb F. Public Health: Disziplin – Praxis – Politik. Springer, Wiesbaden VS, S. 303–329

Pifarré i Arolas H, Acosta E, López-Casasnovas G, Lo A, Nicodemo C, Riffe T, et al. Years of life lost to COVID-19 in 81 countries. Scientific Reports. 2021;11(1):3504. Published online February 18, 2021

Piller C. Official inaction. Science. 2020;370(6512):24-9.

Pirkis J, John A, Shin S, DelPozo-Banos M, Arya V, Analuisa-Aguilar P, et al. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. The Lancet Psychiatry. The Lancet Psychiatry. 2021;8(7):579–88. Published Online April 13, 2021

Piroth L, Cottenet J, Mariet A-S, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(3):251–9. Online first December 17, 2020

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2020;383(27):2603-15. Published Dec. 31, 2020

Pollack T, Thwaites G, Rabaa M, Choisy M, van Doorn R, Luong DH, et al. Emerging COVID-19 success story: Vietnam's commitment to containment. Exemplars in Global Health platform: 30.6.2020. https://ourworldindata.org/covid- exemplar-vietnam

Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021(7):CD015017. Published online July 28, 2021

Popper K. Logik der Forschung. Zur Erkenntnistheorie der modernen Naturwissenschaft. Wien: Springer-Verlag; 1935.

Porta M. A Dictionary of Epidemiology. 6th edition ed. New York: Oxford University Press; 2014.

Pummerer L, Böhm R, Lilleholt L, Winter K, Zettler I, Sassenberg K. Conspiracy Theories and Their Societal Effects During the COVID-19 Pandemic. Social Psychological and Personality Science. 2021.

Radeloff D, Papsdorf R, Uhlig K, Vasilache A, Putnam K, von Klitzing K. Trends in suicide rates during the COVID-19 pandemic restrictions in a major German city. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2021;30:e16. https://tinyurl.com/y4d8uhpv

Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. JAMA. 2021;326(9):869-71. Online first July 15, 2021.

Ravens-Sieberer U, Kaman A, Erhart M, Devine J, Hölling H, Schlack R, et al. Preprint. Quality of life and mental health in children and adolescents during the first year of the COVID-19 pandemic in Germany: Results of a two-wave nationally representative study. SSRN. 2021. 5.3.2021

Reif J, Heun-Johnson H, Tysinger B, Lakdawalla D. Measuring the COVID-19 Mortality Buren in the United States: A Microsimulation Study. Ann Intern Med. 2021. Published online September 21, 2021

Reiss K, Bhakdi S. Corona Fehlalarm? Daten, Fakten, Hintergründe. Berlin, Wien: Goldegg Verlag; 2020.

Reiss K, Bhakdi S. Corona unmasked. Neue Zahlen, Daten, Hintergründe. Berlin, Wien: Goldegg Verlag; 2021 April 2021. 160 p.

Renaud M, Thibault C, Le Normand F, Mcdonald EG, Gallix B, Debry C, et al. Clinical Outcomes for Patients with Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. JAMA Network Open. 2021;4(6):e2115352-e.

© David Klemperer 2021

Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. BMJ. 2021;372:n311. Published 11 February 2021

Riley S, Atchison C, Ashby D, Donnelly C, Barclay W, Cooke G, et al. REal-time Assessment of Community Transmission (REACT) of SARS-CoV-2 virus: Study protocol [version 1; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations]. Wellcome Open Research. 2020;5(200). Published 25 Aug 2020

RKI / Robert Koch-Institut. Ergänzung zum Nationalen Pandemieplan – COVID-19 – neuartige Coronaviruserkrankung. Berlin; 2020a. https://tinyurl.com/y5r596l7

RKI / Robert Koch-Institut. COVID-19: Jetzt handeln, vorausschauend planen. Strategie-Ergänzung zu empfohlenen Infektionsschutzmaßnahmen und Zielen (2. Update). Epidemiologisches Bulletin 2020b;12:3-6.

RKI / Robert Koch-Institut 2020d. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2; 2020e https://tinyurl.com/sop593x

RKI / Robert Koch-Institut. Rahmenkonzept: Epidemisch bedeutsame Lagen erkennen, bewerten und gemeinsam erfolgreich bewältigen. Berlin; 2019. https://tinyurl.com/y2ouo3aj

RKI / Robert Koch-Institut. Nationaler Pandemieplan Teil 1: Strukturen und Maßnahmen. Berlin; 2017. https://tinyurl.com/tkcaacy

RKI / Robert Koch-Institut. RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie. Berlin; 2015.

Röhrle B. Die psychosozialen Folgen von Desastern: Möglichkeiten zur Bewältigung. 2020. https://tinyurl.com/j9asv7dj

Rommel A, Lippe Evd, Plafl D, Ziese T, Diercke M, Heiden Mad, et al. COVID-19-Krankheitslast in Deutschland im Jahr 2020. Dtsch Arztebl International 2021;118(9):145–51. Published online February 12, 2021

Rommel A, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S, von der Lippe E. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. Journal of Health Monitoring. 2021;6(S2):1--15. 24.Februar 2021

Roozenbeek J, Schneider CR, Dryhurst S, Kerr J, Freeman ALJ, Recchia G, et al. Susceptibility to misinformation about COVID-19 around the world. Royal Society Open Science. 2020;7(10):201199.

Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. JAMA. 2020;324(21):2161-2.

Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Jr., Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. The Lancet. 2021;397(10273):452-5. Published Online January 27, 2021

Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. New England Journal of Medicine. 2021;384(23):2187–201. Published online April 21, 2021

Scheiblauer H, Filomena A, Nitsche A, Puyskens A, Corman VM, Drosten C, et al. Comparative sensitivity evaluation for 122 CE-marked rapid diagnostic tests for SARS-CoV-2 antigen, Germany, September 2020 to April 2021. Eurosurveillance. 2021;26(44):2100441. Published November 4, 2021

Schiffner J, Backhaus I, Rimmele J, Schulz S, Möhlenkamp T, Klemens JM, et al. Long-Term Course of Humoral and Cellular Immune Responses in Outpatients After SARS-CoV-2 Infection. Frontiers in Public Health. 2021;9(1378).

Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2021;64(9):1093-106. Veröffentlicht 10. August 2021

Schilling J, Buda S, Fischer M, Goerlitz L, Grote U, Haas W, et al. Retrospektive Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland bis Februar 2021. Epidemiologisches Bulletin. 2021(15):3-12. Veröffentlicht 22.3.2021

Schott G, Klemperer D, Lieb K. Arzneimittel: Sinnvolle Studien nach der Zulassung. Dtsch Arztebl International. 2021;118(23):A-1148.

Schrappe M, François-Kettner H., Gruhl M, Knieps F, Pfaff H, Glaeske G. (2020a). Thesenpapier 1.0 Datenbasis verbessern. Prävention gezielt weiterentwickeln. Bürgerrechte wahren. http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

Schrappe M, François-Kettner H, Gruhl M, Hart D, Knieps F, Manow P, . . . Glaeske G. (2020b). Thesenpapier 6.1. Spezifische Prävention als Grundlage der „Stabilen Kontrolle“ der SARS-CoV-2-Epidemie. http://schrappe.com/ms2/akt24.htm

© David Klemperer 2021

Schwarz T, Tober-Lau P, Hillus D, Helbig ET, Lippert LJ, Thibeault C, et al. Delayed Antibody and T-Cell Response to BNT162b2 Vaccination in the Elderly, Germany. Emerg Infect Dis. 2021;27(8).9.6.2021

Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. The Lancet. 2021;397(10293):2461-2. Published:June 14, 2021

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. New England Journal of Medicine. 2021;384(24):2273-82. Published online April 21, 2021

Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. New England Journal of Medicine. 2021;384(20):1899-909. 5.5.2021

So AD, Woo J. Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis. BMJ. 2020;371:m4750. Published 15 December 2020

STAKOB / Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 16.7.2021. https://tinyurl.com/32ce5wrp

Statistisches Bundesamt. Sonderauswertung. Sterbefälle - Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen und Bundesländern für Deutschland 2016 – 2021, Aktualisierung monatlich https://tinyurl.com/ybdxvykh

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung 12.3.2021

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 6. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Aktualisierung vom 10 6 2021. Epidemiologisches Bulletin. 2021(19):24-32 https://tinyurl.com/28xnuz56

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(27):14-31. 8.7.2021

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 10. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 021(38):3-9. 17.9.2021 https://tinyurl.com/pssuh4ds

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(43):3-9. 18.10.2021 https://tinyurl.com/jweypyv2

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 13. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(46):3-9. 18.11.2021 https://tinyurl.com/2p978yrb

STIKO / Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO). Beschluss der STIKO zur 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. Epidemiologisches Bulletin. 2021(48):3-14. https://tinyurl.com/45amtbsc

Stollorz V. (2021). Herausforderungen für den Journalismus über Wissenschaft in der Coronapandemie – erste Beobachtungen zu einem Weltereignis. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 64(1), 70-76.

Stratil JM, Biallas RL, Burns J, Arnold L, Geffert K, Kunzler AM, et al. Non-pharmacological measures implemented in the setting of long-term care facilities to prevent SARS-CoV-2 infections and their consequences: a rapid review. The Cochrane database of systematic reviews. 2021;9(9):Cd015085. September 16, 2021

Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;8(12):1167–8. Published online September 29, 2020

Tanveer S, Rowhani-Farid A, Hong K, Jefferson T, Doshi P. Transparency of COVID-19 vaccine trials: decisions without data. BMJ evidence-based medicine. 2021:bmjebm-2021-111735. Published online August 9, 2021

Tebas P, Yang S, Boyer JD, Reuschel EL, Patel A, Christensen-Quick A, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. EClinicalMedicine. 2021;31

Tenbusch M, Schumacher S, Vogel E, Priller A, Held J, Steininger P, et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. Lancet Infect Dis. 2021;21(9):1212-3. Published Online July 29, 2021

© David Klemperer 2021

Thacker PD. Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. BMJ. 2021;375:n2635. Published 02 November 2021

Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine. 2021;385(19):1761-73.

TI / Transparency International Global health. For Whose Benefit? Transparency in the development and procurement of COVID-19 vaccines. London; May 25, 2021. https://tinyurl.com/473hrtjk

Tober-Lau P, Schwarz T, Hillus D, Spieckermann J, Helbig ET, Lippert LJ, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage after Vaccination in Long-Term Care Facility, Germany, February-March 2021. Emerg Infect Dis. 2021;27(8). 9.6.2021

Tobler K, Ackermann M, Fraefel C. Allgemeine Virologie. Stuttgart: UTB 2016.

Tolksdorf K, Buda S, Schilling J. Aktualisierung zur "Retrospektiven Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland". Epidemiologisches Bulletin. 2021(37):3--4. Veröffentlicht 10.8.2021

UNFPA / United Nations Population Fund. State of World Population 2021. My body is my own. Claiming the right to autonomy and self-determination. New York: United Nations Population Fund,; 2021 https://www.unfpa.org/SoWP-2021. deutsche Kurzfassung, Hg.: Deutsche Stiftung Weltbevölkerung (DSW) https://tinyurl.com/yn9m9pb6

Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada T-a, Kaneda A, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. New England Journal of Medicine. November 8, 2021

van Tulleken C. Covid-19: Sputnik vaccine rockets, thanks to Lancet boost. BMJ. 2021;373:n1108. 6.5.2021

Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. The Lancet. 2021;397(10285):1646-57. Preprint posted 19 Feb 2021

Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, et al. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe – preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. Eurosurveillance 2020;25:2001214.

Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA pediatrics. 2021;175(8):817–26. Online first April 22, 2021.

Viner RM, Ward JL, Hudson LD, Ashe M, Patel SV, Hargreaves D, et al. Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. Archives of Disease in Childhood. 2021;106:802–807. Online first December 20, 2020

Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. The Lancet 2021;397(10277):881–91. Published online February 19, 2021

Wachtler B, Michalsk N, Nowossadeck E, Diercke M, Wahrendorf M, Santos-Hövener C, et al. Socioeconomic inequalities and COVID-19 – A review of the current international literature. Journal of Health Monitoring. 2020;5(S7):3-17.

Wahrendorf M, Rupprecht CJ, Dortmann O, Scheider M, Dragano N. Erhöhtes Risiko eines COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthaltes für Arbeitslose: Eine Analyse von Krankenkassendaten von 1,28 Mio. Versicherten in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2021;64(3):314-21.

Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. New England Journal of Medicine. November 9, 2021

Weingart P. Wissenschaftliche Politikberatung in Krisenzeiten. Aus Politik und Zeitgeschichte. Bundeszentrale für politische Bildung. 3-4 2021:28-32. 18.1.2021

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. New England Journal of Medicine. 2021;384(21):497–511.

WHO / World Health Organisation. Pandemic Influenza Risk Management (PIRM). A WHO guide to inform & harmonize national & international pandemic preparedness and response. Genf. 2017 https://tinyurl.com/y6r4owof

WHO / World Health Organisation. Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA). Genf, 2016. https://tinyurl.com/y2tczcyq

WHO / World Health Organisation (2013). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. Genf, 2013. https://tinyurl.com/1hvhd2ew

© David Klemperer 2021

WHO / World Health Organisation WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. 30.3.2021.

Wichmann O, Scholz S, M W, Schmid-Küpke N, Hamouda O, Wieler L, et al. Welche Impfquote ist notwendig, um COVID-19 zu kontrollieren? Epidemiologisches Bulletin. 2021(27):3-13. Online first July 8, 2021

Windeler J. Externe Validität. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ). 2008;102(4):253-9.

Wodarg W. Falsche Pandemien. München: Rubikon; 2021.

Wößmann L, Freundl V, Grewenig E, Lergetporer P, Werner K, Zierow L. Bildung erneut im Lockdown: Wie verbrachten Schulkinder die Schulschließungen Anfang 2021? München: ifo Institut; 20.4.2021. https://www.ifo.de/node/62918

Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. The Lancet. 2021;397(10278):1023–34. Online first February 12, 2021

Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.

Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. BMJ. 2020;371:m4677. Veröffentlicht 15.12.2020

Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. New England Journal of Medicine. 2021;385:1533-5. Online first September 9, 2021

Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021;118(21):e2105968118. 25.6 Published May 6, 2021

Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Response to Parry et al.: Strong evidence for genomic integration of SARS-CoV-2 sequences and expression in patient tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021;118(33):e2109497118. Published August 3, 2021.

Zhang J, Xiao T, Cai Y, Lavine Christy L, Peng H, Zhu H, et al. Membrane fusion and immune evasion by the spike protein of SARS-CoV-2 Delta variant. Science. 2021;0(0):eabl9463. October 26. 2021

Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. The Lancet Infectious Diseases. 2021;21(2):181-92.

Zick A, Küpper B. Die geforderte Mitte. Rechtsextreme und demokratiegefährdende Einstellungen in Deutschland 2020/21. Friedrich-Ebert-Stiftung, editor. Bonn: J.H.W. Dietz Nachf.; 2021. https://tinyurl.com/cu2a2pzj

© David Klemperer 2021

Versionsgeschichte

1.0	31.8.2020	15.0	28.3.2021	
1.1	31.8.2020	15.1	31.3.2021	
1.2	1.9.2020	15.2	4.4.2021	
1.3	2.9.2020	16.0	11.4.2021	
2.0	5.10.2020	16.1	12.4.2021	
3.0	15.10.2020	16.2	13.4.2021	
3.1	19.10.2020	17.0	25.4.2021	
3.2	19.10.2020	18.0	3.5.2021	
4.0	30.11.2020	19.0	10.5.2021	
4.1	1.12.2020	20.0	16.5.2021	
4.2	2.12.2020	21.0	25.5.2021	
5.0	16.12.2020	22.0	1.6.2021	
5.1	17.12.2020	22.1	2.6.2021	
6.0	27.12.2020	23.0	11.6.2021	
6.1	12.1.2021	24.0	21.6.2021	
6.2.	13.1.2021	24.1	28.6.2021	
7.0	17.1.2020	25.0	3.7.2021	
7.1	18.1.2020	26.0	13.7.2021	
7.2	21.1.2021	27.0	26.7.2021	
7.3	26.1.2021	28.0	2.8.2021	
8.0	28.1.2021	28.1	3.8.2021	
8.1	30.1.2021	29.0	14.8.2021	
8.2	31.1.2021	29.1	16.8.2021	
8.3	31.1.2021	30.0	24.8.2021	
9.0	6.2.2021	30.1	25.8.2021	
9.1	7.2.2021	31.0	7.9.2021	
10.0	15.2.2021	32.0	14.9.2021	
11.0	21.2.2021	32.1	16.9.2021	
11.1	22.2.2021	33.0	22.9.2021	
12.0	28.2.2021	34.0	28.9.2021	
12.1	1.3.2021	34.1	1.10.2021	
12.2	4.3.2021	35.0	11.10.2021	
13.0	14.3.2021	35.1	16.10.2021	
13.1	14.3.2021	36.0	26.10.2021	
13.2	15.3.2021	37.0	1.11.2021	
13.3	15.3.2021	38.0	8.11.2021	
13.4	17.3.2021	39.0	22.11.2021	
14.0	20.3.2021	40.0	29.11.2021	
14.1	24.3.2021			
14.2	25.3.2021			

© David Klemperer 2021

Danksagung

Bernard Braun, Corinna Schaefer danke ich für kritisches Gegenlesen und wertvolle Anmerkungen. Johanna L'age-Stehr danke ich für Unterstützung beim Thema Impfung. Jürgen Windeler danke ich für einen kritischen Kommentar zum Abschnitt Wissenschaftlichkeit. Wolfgang Wodarg danke ich für sehr anregende Gespräche und Diskussionen, bei denen wir selten einer Meinung waren, die mir aber geholfen haben, Aussagen und Bewertungen mit Studien zu belegen oder zu widerlegen. Christian Löser danke ich für das Korrekturlesen des gesamten Textes.

Alle verbliebenen Fehler und Mängel verantworte ich allein.

© David Klemperer 2021